

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR CHIRURGIE
PROFESSOR DR. HANS J. SCHLITT
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**CHIRURGISCHE STRATEGIEN BEI HOCHRISIKOPATIENTEN
MIT PENETRIERENDER CROHN ILEITIS**

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der

Medizinischen Fakultät

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Leonie Clement

2017

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR CHIRURGIE
PROFESSOR DR. HANS J. SCHLITT
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**CHIRURGISCHE STRATEGIEN BEI HOCHRISIKOPATIENTEN
MIT PENETRIERENDER CROHN ILEITIS**

INAUGURAL-DISSERTATION

Zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der

Medizinischen Fakultät

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Leonie Clement

2017

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: PD Dr. Igors Iesalnieks

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Gabriele Kirchner

Tag der mündlichen Prüfung: 20.12.2017

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
1.1 Geschichte, Epidemiologie und Demographie	6
1.2 Ätiologie und Pathogenese	7
1.2.1 Genetische Prädisposition	7
1.2.2 Einfluss von Umweltfaktoren	8
1.2.3 Ernährung	10
1.2.4 Das Immunsystem	10
1.2.5 Neue pathogenetische Mechanismen	11
1.3 Anatomie und Pathologie	13
1.3.1 Prädilektionsstellen	13
1.3.2 Histopathologie	13
1.3.2.1 Histopathologie der penetrierenden Ileitis	13
1.3.3 Extraintestinale Manifestationen	15
1.4 Verlauf und Prognose	18
1.4.1 Verlauf und Prognose der penetrierenden Ileitis	20
1.5 Klassifikationen	23
1.6 Therapie	26
1.6.1 Medikamente	27
1.6.1.1 Budenosid	27
1.6.1.2 Systemische Glucocorticoide	27
1.6.1.3 Aminosalicylate (Mesalazin) = 5-ASA	28
1.6.1.4 Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin	28
1.6.1.5 Methotrexat	29
1.6.1.6 TNF- α -Hemmer: Infliximab, Adalimumab und Certolizumab	30
1.6.1.7 Das Anti-Integrin Vedolizumab	33
1.6.2 Die Ballondilatation bei Stenosen	34
1.6.3 Operationsmethoden	35
1.6.3.1 Grundsätze der Crohn-Chirurgie	35
1.6.3.2 Operationsindikation	36
1.6.3.3 Ileozökalresektion	37
1.6.3.4 Operation nach Hartmann	38
1.6.3.5 Operative Strategien bei penetrierendem Crohn	39
1.6.3.6 Verschiedene Stoma Formen	41

2. Patienten und Methoden.....	46
3. Fragestellung	49
3.1 Analyse der postoperativen Morbidität und Mortalität bei Patienten die sich einer ileokolischen Resektion wegen penetrierender Ileitis unterzogen	49
3.2 Analyse der Risikofaktoren für die Entwicklung der postoperativen intraabdominellen septischen Komplikationen.....	49
3.3 Erfassen der Daten zur Wiederherstellung der Darmpassage.....	49
3.4 Analyse der Rezidivrate, der ileokolischen chirurgischen Rezidivrate und Risikofaktoren, welche die Inzidenz der Rezidive beeinflussten	49
3.5 Vergleich der zwei Strategien: Einzeitige vs. Zweizeitige ileokolische Resektion in Bezug auf postoperative IASK Rate und chirurgisches Rezidiv	49
4. Ergebnisse.....	50
4.1 Patientenkollektiv und Demographie.....	50
4.2 Voroperationen	50
4.3 Anamnesedaten.....	50
4.4 Krankheitslokalisation.....	51
4.5 Medikamenteneinnahme präoperativ	51
4.6 Operationsvariablen	51
4.7 Postoperative Komplikationen	52
4.8 Wiederherstellung der Darmkontinuität.....	55
4.9 Nachsorgedaten.....	56
4.9.1 Mortalitätsrate	56
4.9.2 Chirurgisches Rezidiv.....	56
4.9.3 Stomaträger	59
5. Diskussion.....	60
5.1 Postoperative Morbidität	60
5.2 Risikofaktoren für die Entwicklung von IASK	64
5.2.1 Reduzierter Ernährungszustand	64
5.2.2 Steroide	66
5.2.3 Thiopurine.....	68
5.2.4 TNF- α -Hemmer	68
5.2.5 Methotrexat	70
5.2.6 Anämie bzw. intraoperativer Blutverlust.....	70
5.2.7 Dauer der Erkrankung	71
5.2.8 Dauer der therapierefraktären Symptome unmittelbar vor der Operation ..	71
5.2.9 Anzahl der Voroperationen	71

5.2.10 Art der Anastomose	72
5.2.11 Operationsdauer	73
5.2.12 Penetrierender Phänotyp.....	73
5.3 Prävention von IASK.....	79
5.3.1 Präoperative Optimierung.....	79
5.3.1.1 Präoperative (par)enterale Ernährung.....	81
5.3.1.2 Präoperative Abszessdrainage	83
5.3.1.2.1. Abszessdrainage als definitive Therapie	83
5.3.1.3 Absetzen der präoperativen Medikation	87
5.3.2 Stomaanlage	87
5.3.2.1 Stomarate in der Literatur.....	88
5.3.2.2 Studie von Myrelid et al (2012).....	90
5.3.2.3 Studie von Morar et al (2015).....	92
5.3.2.4 Komplikationsraten bei Stoma-Anlage allgemein	96
5.3.2.5 Lebensqualität mit Stoma	98
5.3.2.6 Rückverlagerung des endständigen Ileostomas –Daten aus der Literatur.....	101
5.3.2.7 Komplikationen nach Rückverlagerung von endständigen Ileostomata	103
5.3.2.8 Zeitpunkt der Wiederherstellung der Darmpassage.....	105
5.4 Langzeitprognose.....	107
5.4.1 Die endoskopische Rezidivrate in der Literatur	108
5.4.1.1 Risikofaktoren für ein endoskopisches Rezidiv	110
5.4.2 Die klinische Rezidivrate in der Literatur	111
5.4.2.1 Risikofaktoren für ein klinisches Rezidiv	111
5.4.3 Die chirurgische Rezidivrate in der Literatur.....	112
5.4.3.1 Risikofaktoren für ein chirurgisches Rezidiv.....	114
5.4.4 Das Rezidiv bei penetrierender Ileitis	117
5.4.5 Die Problematik der ileosigmoidalen Fistel.....	118
5.5 Zusammenfassung	120
5.5.1 Ausblick	120
6. Literaturverzeichnis	121

1. Einleitung

1.1 *Geschichte, Epidemiologie und Demographie*

Erstmals wurde der Morbus Crohn 1932 von Burril B. Crohn, Ginzburg und Oppenheimer beschrieben. (1) Dabei sprach man vorerst von einer granulomatösen, entzündlichen Darmerkrankung, die sich auf das terminale Ileum beschränkt. Die 14 Patienten ihrer Fallserie wurden alle aufgrund von Fisteln oder Stenosen von dem Gastroenterologen Berg des Mount Sinai Hospital in New York operiert. Bei der Vorstellung auf dem Annual Meeting Of The American Medical Association formulierte ein anwesender Kollege folgende Aussage: „I should like to emphasize that this presentation is an important one, that possibly these cases will be discovered earlier and more frequently in the future, and if so, one instead of two operations may be performed, and that I believe the lesion is infectious.“ Mit allen, außer der letzten Vermutung, hatte er Recht. In den folgenden Jahrzehnten machte man Fortschritte hinsichtlich der Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn in allen Fachbereichen. Trotzdem bleibt die Durchfallerkrankung bis heute unheilbar. Die Chirurgie ist jedoch letztendlich ein bedeutender Teil der interdisziplinären Therapie dieser chronischen Erkrankung geblieben.

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa zählen beide zu den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, wobei der Morbus Crohn insgesamt etwas seltener auftritt. Die Inzidenz der Enterocolitis regionalis liegt in Deutschland bei ca. 4- 5/100.000/Jahr und ist im zwanzigsten Jahrhundert rapide gestiegen. (2) Zudem bezeichnet man die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen als Leiden der westlichen Industrienationen, da die Neuerkrankungsrate regionalen Unterschieden unterliegt. Somit steigt die Inzidenz mit dem Lebensstandard der Bevölkerung und unterliegt außerdem einem Nord-Süd-Gefälle innerhalb Europas und auch in Amerika. (3) In den USA variiert die Prävalenz sogar regional zwischen 26,0 - 198,5 Fällen pro 100 000. (4) Noch weiter nördlich, nämlich in der kanadischen Region Quebec, findet sich eine der höchsten Inzidenzraten an Crohn Patienten weltweit mit 20/100 000/ Jahr. (5)

Die Erkrankung kann sich prinzipiell in jedem Lebensalter manifestieren. Der Häufigkeitsgipfel findet sich beim Morbus Crohn zwischen dem 15. bis 35. Lebensjahr und

tritt im Vergleich zur Colitis ulcerosa früher auf. Hier erkranken Betroffene vorwiegend mit 25-35 Jahren.

1.2 Ätiologie und Pathogenese

Bis heute bleibt letztendlich die Ätiologie der chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen ungeklärt. Insgesamt geht man von einem komplexen Zusammenspiel aus Umweltfaktoren, Zusammensetzung der Darmflora und genetischer Prädisposition sowie immunologischen Ursachen aus.

1.2.1 Genetische Prädisposition

Heute sind einige Genmutationen bekannt, die mit einem erhöhten Risiko an Morbus Crohn zu erkranken assoziiert sind. 2001 wurde erstmals das NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2), auch genannt CARD15 (caspase recruitment domain-containing protein 15) Gen beschrieben. Dieses Gen auf Chromosom 16 codiert für ein Protein, welches auf antiinflammatorische Prozesse in Bezug auf bakterielle Besiedelung einen Einfluss nimmt. (6) Man geht davon aus, dass bis zu 30%-50% aller Morbus Crohn Patienten eine Kopie des mutierten Allels tragen und bei sogar 17% beide Allele betroffen sind. (7) Im Vergleich dazu tragen nur 7-20% der Gesunden diese Mutation. (8) Eine australische Kohorten Studie hat zuletzt gezeigt, dass Genträger mit NOD2/CARD 15- Mutation einen schwereren und früher einsetzenden Erkrankungsverlauf zeigen, bei denen mit einer frühzeitigen chirurgischen Intervention zu rechnen ist. (7) Auch der Phänotyp wird durch das Vorhandensein dieser genetischen Mutation beeinflusst. So ist die NOD2-Veränderung der wichtigste unabhängige prädiktive Faktor für die Entwicklung eines ilealen Befalls und auch für die Phänotypen B2 und B3 nach Montreal. Zudem müssen diese Patienten öfter operiert werden als andere. (9)

Fünf Jahre nach der Entdeckung des ersten prädisponierenden Genlocus wurde ein zweites beschrieben: Das Interleukin-23-Rezeptor-Gen (IL-23R). In den folgenden Jahren wuchs die Zahl der assoziierten Gene bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (= CED) auf 163 im Jahre 2012 an. Davon sind 30 mit Morbus Crohn und 23 mit Colitis ulcerosa vergesellschaftet, die verbleibenden 110 mit beiden. (10) Somit erklärt sich auch, warum das Erkrankungsrisiko bei Geschwistern von Crohn

Patienten um ein vielfaches erhöht ist. In einem Abstract aus dem Jahr 2013 konnte dargestellt werden, dass die Erhöhung des Risikos an CEDs zu erkranken direkt proportional zur Anzahl der Risikoallelen ist, die der Patient trägt. (11)

Nichtsdestotrotz sind nur 25% aller CED Patienten Träger dieser assoziierten Gene. Das heißt nur ein Viertel aller entzündlichen Darmerkrankungen sind durch genetische Prädisposition erklärbar. Somit muss die These um die Gen-Gen- und vor allem um die Gen-Umweltfaktoren-Interaktion erweitert werden, um die Pathogenese der CED und des Morbus Crohn besser verstehen zu können. (10)

1.2.2 Einfluss von Umweltfaktoren

In der Literatur zur Ätiologie des Morbus Crohn hat der Begriff des „Exposoms“ Einfluss gefunden. Dieser bezeichnet die Gesamtheit aller nicht-genetischen endogenen und exogenen Umwelteinflüsse auf den Menschen und überwindet so ein einseitig genetisches Ursachenverständnis von Erkrankungen. Es impliziert also den Zusammenhang von Umwelteinflüssen auf das Genom des Menschen.

Die Schlussfolgerung, dass genetische Einflüsse nicht allein verantwortlich für das Entstehen von CED sein können, liefern folgende Tatsachen: Das Genom des Menschen hat sich seit einigen Jahrhunderten nicht verändert, jedoch gibt es keinerlei Hinweise zum Auftreten der Krankheit im vorletzten Jahrhundert. Zudem nimmt die Inzidenz und Prävalenz der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen in allen Ländern, wie oben bereits erwähnt, sehr stark zu. (12) Deshalb musste die Ursachenforschung in andere Richtungen erweitert werden.

Hochinteressant ist zum Beispiel das Ergebnis von Migrations-Studien: Erwachsene, die aus einem Gebiet mit niedriger Inzidenz in ein anderes mit hohem CED-Vorkommen umsiedeln, entwickeln keine Erkrankung. Betrachtet man jedoch deren Kinder oder junge Erwachsene, verhält es sich ganz anders: Hier adaptiert die erste Generation der Migranten das Inzidenzrisiko des Hoch-Risiko-Areals, obwohl sie sich ja genetisch ihren Eltern ähneln, die ein viel niedrigeres Risiko aufweisen. (13)

Die Zahl der Umwelteinflüsse, die das Risiko für die Entwicklung eines Morbus Crohn erhöhen sollen, ist hoch. Hierzu zählen insbesondere das Rauchen, die Einnahme von oralen Kontrazeptiva und Antibiotika, Appendektomie, Luftverschmutzung (14), die individuelle Zusammensetzung der Darmflora und die Ernährung. (10)

Der Zigarettenkonsum bei Crohn-Patienten hat einen negativen Einfluss auf die Erkrankung auf jeder Ebene. Raucher haben nicht nur ein erhöhtes Risiko einen Morbus Crohn zu entwickeln, sondern müssen zudem mit einer erhöhten Rezidivrate nach Remission rechnen. Obendrein verzeichnen sie eine schlechtere Ansprechrate auf Medikamente. (15) Der Morbus Crohn ist bei Rauchern häufiger verbreitet als bei Nichtrauchern. 2013 ergab eine Studie zur Gesundheitsforschung in Deutschland eine Prävalenz von Erwachsenen Rauchern von knapp 30%. (16) Innerhalb der Gruppe von Crohn-Patienten rauchen jedoch bis zu 47% der Betroffenen, obwohl insbesondere diesem Kollektiv dringend davon abgeraten wird. (17) Dabei soll der Einfluss auf die Erkrankung Dosis-abhängig sein. Auch die Menge des Nikotins im Tabak spielt wohl eine Rolle. (15) In Bezug auf die Rezidivrate soll später erneut auf dieses Thema zurückgegriffen werden.

Als endogene Komponente des Exposoms soll hier vor allem die Darmflora genauer betrachtet werden, die bei der Ätiologie des Morbus Crohn eine entscheidende Rolle spielt. Die Zusammensetzung der Darmflora des Individuums ist beispielsweise abhängig vom Geburtsmodus. So entwickeln Kinder, die vaginal entbunden wurden, eine Darmflora mit höherer Diversität als solche, die mittels Kaiserschnitt zur Welt kamen. (18) Außerdem weiß man heute, dass die mikrobielle Besiedelung des Gastrointestinaltrakts hauptsächlich in der frühen Lebensphase geprägt wird, was die obige These der Migrations-Studie wiederum untermauert. Viele Studien haben gezeigt, dass der Verlust der mikrobiologischen Vielfalt der Darmflora zu einer erhöhten Anfälligkeit für Krankheiten im Allgemeinen führt. Umgekehrt konnte nachgewiesen werden, dass Patienten, die an CED leiden, eine weniger vielfältige und von der Anzahl der Keimbesiedelung „schwächere“ Darmflora aufweisen. Untermauert wird dies durch den evidenzbasierten Zusammenhang von der frühen und häufigen Einnahme von Antibiotika und dem erhöhten Risiko an einem Morbus Crohn zu erkranken. (19) (20)

Je gesünder demzufolge die Darmflora eines Menschen ist, desto ausgeprägter wird auch das systemische und muköse Immunsystem ausgebildet sein, auf das später noch näher eingegangen wird.

1.2.3 Ernährung

So wie alle anderen externen Faktoren, nimmt auch die Ernährung Einfluss auf die Zusammensetzung der Darmflora. Durch den Anstieg von Inzidenz und Prävalenz von CED, besonders in Industrienationen, liegt die Vermutung nahe, dass dieser auch mit der besonders hochkalorischen und zucker- und fetthaltigen Ernährung zusammenhängt, die weltweit auch den Anstieg an Adipositas begünstigt. Dies wurde zum Beispiel auch in Japan beschrieben. (21) Eine andere Studie zeigte die Diversität der mikrobiellen Zusammensetzung der gastrointestinalen Flora bei Kindern aus ländlichen Teilen Afrikas und von Kindern aus urbanen Gebieten in Europa. (22) Das Vorkommen von bestimmten Bakterienkulturen soll dann wohl eine persistierende Entzündung der Darmschleimhaut begünstigen. (23) Doch nicht nur unsere Grundnahrungsmittel, sondern auch Nahrungsergänzungsmittel sollen in der Pathogenese von CED eine Rolle spielen. Als Beispiel soll hier das wasserlösliche Kohlenhydratgemisch Maltrodextrin genannt werden, welches bei jungen Männern in der Sporternährung in westlichen Industrienationen Einzug gefunden hat. Dieses erhöht die Adhärenz von bestimmten *Escherichia coli* Stämmen an die epitheliale Oberfläche und supprimiert gleichzeitig die Autophagozytose von Epithelzellen. Dies wiederum führt zu gesteigerter bakterieller Besiedelung und exzessivem Wachstum, was konsekutiv wohl zu einer inflammatorischen Reaktion der Schleimhaut führen kann. (24)

1.2.4 Das Immunsystem

Die Forschung zur Pathogenese der CEDs hat sich in den letzten Jahren hauptsächlich auf den Einfluss des Immunsystems beschränkt. Dies hatte sicherlich seine Berechtigung, jedoch erklärt diese Theorie - wie auch alle Ansätze für sich allein - nicht hinreichend den Mechanismus des Gewebeschadens, der vorliegen muss, damit es zu einem Morbus Crohn kommen kann. So kam man zuletzt zu der Überzeugung, dass nicht nur das erworbene, sondern vor allem das angeborene Immunsystem eine entscheidende Rolle spielen muss. Beim Gesunden herrscht eine intestinale Homöostase, die durch die wechselseitige Regulation von mikrobiellen Keimen im Lumen auf der einen Seite und Zellen des Immunsystems, aber auch nicht-immunologischen Zellen in der Mukosa auf der anderen Seite aufrechterhalten wird. (25) Hier sind Epithelzellen, Paneth-Zellen, dendritische Zellen, sowie T- und B-

Zellen beteiligt, die eine Vielzahl von löslichen Faktoren sezernieren. Diese hat wiederum Einfluss auf die Qualität und Quantität der mikrobiellen Besiedelung des Darmes. Als Gegenstück regulieren die Bakterien im Lumen die Ausschüttung von Lymphfollikeln, die Produktion von Antikörpern und die Entwicklung von T-Zellen in der Mukosa. Durch irgendeine Veränderung in diesem ausbalancierten System kommt es zu einer Dysregulation und konsekutiv zu einer inflammatorischen Reaktion der Schleimhaut.

Beim Morbus Crohn ist bekannt, dass es sich hierbei vorrangig um eine prädominante Th1- und Th17- Zell Antwort handelt. Jedoch sind die auslösenden Faktoren nicht ausreichend erforscht. In der Folge kommt es dann zu einer erhöhten Ausschüttung von Interleukinen (IL-12, IL-17A) und Interferon Gamma. (26)

Zudem ist bekannt, dass hinsichtlich des angeborenen Immunsystems bei manchen Crohn Patienten Defekte vorkommen, die vor allem die Makrophagen und deren Funktion betreffen. Dies könnte der Grund für persistierende Granulome in der Darmwand sein. (27)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass man zu dem Schluss gekommen ist, dass nicht nur Zellen des Immunsystems sondern auch Mesenchymzellen, Endothelzellen, Keratinozyten und sogar Thrombozyten an inflammatorischen Prozessen der Darmschleimhaut beteiligt sind. Zudem sind Abläufe wie Angiogenese, Lymphangiogenese, Wundheilung und Fibrose an der Entstehung der chronischen Entzündung beteiligt. (10)

1.2.5 Neue pathogenetische Mechanismen

Um die chronische Entzündung besser verstehen zu können, haben einige neue Begriffe Einzug in die pathogenetischen Mechanismen der CEDs gefunden. Zum Beispiel spricht man von der sogenannten *sterilen Entzündung*. Unter normalen Umständen regulieren die Zellen ein Absterben über die Apoptose, den physiologisch programmierten Zelltod. Hier schrumpft die Zelle und fällt in sich zusammen. Dabei werden Membranbestandteile frei, die anschließend von Makrophagen phagozytiert werden. Als Gegenstück dazu gibt es den pathologischen Prozess der Nekrose. Hierbei werden unkontrolliert Entzündungsmediatoren freigesetzt, die physiologisch nicht in der Umgebung vorkommen. In der englischen Literatur werden diese Molekü-

le gemeinsam als *damage-associated molecular patterns* (=DAMPs) bezeichnet. Hierunter fallen Beispielsweise DNA, RNA, ATP, Harnsäure und Bestandteile der extrazellulären Matrix. All diese Faktoren induzieren gemeinsam eine sogenannte sterile inflammatorische Reaktion. Diese ist unabhängig vom Vorhandensein der *pathogen-associated molecular patterns* (=PAMPS), die normalerweise eine Entzündungsreaktion verursachen. Bei den CEDs wird der Gewebeschaden, insbesondere Ulzerationen oder Blutungen, durch eine solche intrinsisch gesteuerte sterile Inflammation ausgelöst. DAMPs werden unzweifelhaft in der Mukosa der betroffenen Darmareale ausgeschüttet. (28) Eine Hypothese wurde vorangebracht, die besagt, dass bei der chronischen Entzündungen bei CEDs und auch bei anderen Erkrankungen eine Kombination aus beiden Formen (also sterile Entzündung und mikrobielle Entzündung) vorliegen könnte, die gemeinsam die sogenannte „*unresolving inflammation*“, also die unheilbare Entzündungsreaktion, hervorrufen. (29)

Zuletzt soll noch kurz die Zeit als entscheidenden Faktor in der Entwicklung von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erwähnt werden. Der Morbus Crohn ist eine Erkrankung die, wenn einmal ausgebrochen, chronisch verläuft und den Patienten lebenslang begleitet. Heute geht man davon aus, dass die CED schon vor Ausbruch der Erkrankung in der Mukosa vorhanden sind, also lang bevor Symptome und makroskopisch sichtbare Veränderungen auftreten. Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass es in Maus-Modellen, die irgendwann spontan eine Kolitis entwickelten, einen entscheidenden Unterschied hinsichtlich der Interleukin- und Interferon-Levels in Bezug auf frühe und späte Stadien der Erkrankung gibt. So fand man in frühen Stadien der Kolitis eine hohe Ausschüttung von IL-12 und Interferon Gamma, wobei in späteren Stadien die IL-4 und IL-13 Levels besonders hoch gemessen wurden. (30) Auch in klinischen Studien wurde eine bessere Ansprechrate auf TNF alpha-Hemmer in frühen als in späteren Stadien der Erkrankung nachgewiesen. (31) Es muss konsequent davon ausgegangen werden, dass dem Leiden eine komplexe, dynamische, zeitabhängige Entwicklung unterliegt, die längst nicht vollständig verstanden ist.

1.3 Anatomie und Pathologie

1.3.1 Prädilektionsstellen

Der Morbus Crohn ist definiert durch einen diskontinuierlichen Befall des gesamten Gastrointestinaltraktes vom Mund bis zum After. Jedes Segment kann prinzipiell betroffen sein, jedoch sind einige Teile des Verdauungsapparates besonders häufig befallen. Die Prädilektionsstellen des Morbus Crohn sind vor allem das terminale Ileum und das Zökum. In der Literatur finden sich Angaben zur Häufigkeit eines ileozökalen Befalls in bis zu 50%.

Am zweithäufigsten ist das Kolon betroffen (ca. 30%), gefolgt vom Rektum in bis zu 20%. Der obere Gastrointestinaltrakt, wie zum Beispiel Magen, Duodenum und Jejunum, ist im Vergleich seltener befallen (ca. 5%). (32)

1.3.2 Histopathologie

In der pathologischen Begutachtung der Präparate fällt eine transmurale Entzündung – also alle Wandschichten mit Muskularis propria, Adventitia und Subserosa betreffend – auf. Auch können Strikturen und Darmwandverdickungen auftreten. Häufig werden aphtoide Läsionen, Ulzerationen und ein Pflastersteinrelief beschrieben. Besonders belastend sind für Morbus Crohn Patienten die perianalen Läsionen (z.B. Abszesse und Fisteln), die häufig einer chirurgischen Sanierung bedürfen.

Mikroskopisch finden sich lymphoide Aggregate, eine ödematös verbreiterte Submukosa sowie Lymphangiektasien. Besonders typisch sind intramurale epitheloidzellige Granulome und Fissuren. (33)

1.3.2.1 Histopathologie der penetrierenden Ileitis

In Bezug auf diese Arbeit spielt die penetrierende Ileitis eine besondere Rolle. Dieser Patientengruppe wird besondere Aufmerksamkeit gewidmet, da sie ein hohes Risiko für chirurgische Intervention und postoperative intraabdominelle septische Komplikationen (IASK) aufweist und gleichzeitig ein schlechtes Ansprechen auf medikamentöse Therapien zeigt. (34) Patienten mit penetrierender Ileitis sind zusätzlich von einem

steroid-abhängigen Verlauf ihrer Krankheit bedroht, der durch ein Aufflammen der Symptome bei Absetzversuchen von Steroiden gekennzeichnet ist. (35)

Die Entwicklung von intraabdominellen Abszessen wird bei Crohn-Patienten in etwa 7-28% beobachtet. Es müssen generell zwei Formen unterschieden werden: In dem einen Fall entstehen diese Abszesse spontan (ca. 75%), die andere Form entwickelt sich postoperativ nach erfolgter Darmresektion (ca. 25%). (36) Die spontane, erstgenannte Form, beruht auf einer transmuralen Extension der vorher bestehenden Ulzera in der Darmwand, die charakteristisch für den Morbus Crohn sind. Die IASK hingegen sind die Folge einer intraoperativen Kontamination mit Darmbakterien oder werden durch Anastomoseninsuffizienzen verursacht. Durch den Austritt von Stuhl in die Bauchhöhle kommt es entweder zu enterokutanen Fisteln, oder zu abgeschlossenen Abszesshöhlen.

Die Entwicklung von Abszessen beinhaltet, wie oben bereits erwähnt, drei Mechanismen: 1) Transmurale Entzündungsreaktion mit Fistelbildung und direkter Penetration durch Bakterien des befallenen Darmabschnitts auf umliegendes Gewebe. 2) Hämatologische „Streuung“ von Bakterien des betroffenen Segments aus der Ferne, 3) Peritoneale Kontamination durch chirurgische Eingriffe.

Abszesse können sich entweder auf das Peritoneum ausbreiten, retroperitoneal auftreten (z.B. in Form eines Psoas-Abszesses) oder selten auf die Leber übergehen. Die Abszessgröße ist dabei üblicherweise abhängig vom Volumen der Peritonealhöhle. Typische Lokalisationen sind die parakolische Rinne, das Becken, der subdiaphragmatische (suprahepatische) Raum, und der Zwischenraum der Darmschlingen.

Die Entwicklung der spontanen Abszesse geschieht in den meisten Fällen am ileozökalen Übergang. Mindestens 80% dieser Eiteransammlungen beinhalten einen Mix aus verschiedenen Keimen, die aus aeroben und anaeroben Bakterienformen der Darmflora bestehen. In einer Arbeit von Keighley et al. wurden die folgenden Keime aus Abstrichen solcher Eiteransammlungen isoliert: E. coli (54%), Bacteroides fragilis (44%), Enterokokken (41%), Streptokokkus viridans (31%). (37) Auch Candida albicans lässt sich immer wieder in chronischen Abszessen nachweisen.

Histopathologisch werden neutrophile Granulozyten angelockt, Fibrinablagerungen entstehen und es kommt zur Ummantelung der Abszessformation. So kommt es zum Einschluss der Bakterien und der Entzündungszellen. Als Konglomerattumor (*in-*

flammary mass) bezeichnet man eine entzündliche Verklebung von terminalem Ileum, Zökum und umgebenden Organen. Hier können (Dünn-)Darmschlingen, Appendix, Blase, Sigma, Ovar, Uterus, Omentum usw. beteiligt sein. Die einzige erfolgversprechende Therapie besteht in der Resektion.

Einige serologische Marker wurden als Risikofaktoren zur Entstehung dieser spontanen, perforierenden (penetrierenden) Komplikationen identifiziert. Hierzu zählen hohe Titer der anti-Saccharomyces cerevisiae-Antikörper (=ASCA), Escherichia coli outer membrane-porin (OmpC), CBir1 flagellin (CBir1), antilaminaribioside carbohydrate (Alca), antichitobioside carbohydrate (Acca) und viele mehr. Auch an genetischen Komponenten zur Entwicklung eines penetrierenden Phänotyps wurde viel geforscht. Jedoch fanden bis heute weder serologische noch genetische Marker Einzug in den klinisch-prognostischen Gebrauch. Umweltfaktoren scheinen hier einen bedeutenden Einfluss zu nehmen. Rauchen und die Behandlung mit Steroiden als negative Einflussfaktoren werden diskutiert.

Der einzige bisher gesicherte, erfolgsversprechende Ansatz zur Prävention von spontanen penetrierenden Komplikationen bei Ileitis terminalis ist die Einstellung des Rauchens.

Die Entstehung eines postoperativen intraabdominellen Abszesses kann, wie oben beschrieben, durch eine Anastomoseninsuffizienz oder durch die intraoperative Kontamination mit Bakterien getriggert werden. In vielen Fällen entwickeln sich hier lebensbedrohliche Komplikationen wie Peritonitis und Sepsis. Auch für diese Komplikation wurde nach Ursachen und Risikofaktoren gesucht. Diese werden jedoch an anderer Stelle ausführlich diskutiert und erläutert.

1.3.3 Extraintestinale Manifestationen

Leider befällt der Morbus Crohn nicht ausschließlich den gastrointestinalen Trakt. Als eine systemische Erkrankung kann der Morbus Crohn fast jedes Organ befallen. Zu den wichtigsten extraintestinalen Manifestationen (EIM) zählt folgender Organbefall:

- Periphere Arthritiden oder ankylosierende Spondylitis (3% aller CED Pat.): häufigste EIM bei CED, Prävalenz bei CU und MC zwischen 7-25%

- Hautmanifestationen: Aphten, Erythema nodosum und Pyoderma gangraenosum, Cheilitis und Vulvitis granulomatosa: Die Inzidenz variiert zwischen 10-20% bei allen CED
- Augenbefall: Episkleritis, Iritis, Uveitis, Keratitis: Bei ca. 10% aller CED Patienten
- Primär sklerosierende Cholangitis: seltener als bei Colitis ulcerosa; 0,7-3,4% der Crohn-Patienten

Nicht selten sind diese Erstmanifestation der Erkrankung und treten noch vor den typischen intestinalen Symptomen auf. In Studien wird die Prävalenz dieser extraintestinalen Manifestationen (=EIM) bei Morbus Crohn zwischen 36,6% bis >50% angegeben und ist abhängig von geographischen Unterschieden, Prävalenz der Erkrankung und Dauer der Symptome. Sie sind damit insgesamt etwa gleich häufig wie bei Colitis ulcerosa. (38) (39) (40) Außerdem unterliegen die EIM sicherlich einer genetischen Prädisposition. Die Konkordanz unter betroffenen Familienmitgliedern beträgt bis zu 83%. (41)

Artikuläre Beteiligung bei Crohn Patienten kann, wie oben genannt, peripher oder axial auftreten. Ein oligoarthritischer, asymmetrischer, wechselnder und nicht-erosiver Befall ist dabei typisch. Die axiale Beteiligung variiert von asymptomatischer Sakroileitis, zu entzündlichem LWS-Syndrom bis hin zur ankylosierenden Spondylitis.

Die häufigste Hautmanifestation der EIM ist die Stomatitis aphtosa, die in bis zu 10% der Fälle bei CED auftritt. Die Aphten erscheinen vorwiegend gleichzeitig mit intestinalen Symptomen und sprechen gut auf die intestinalen Behandlungsformen an. Das Erythema nodosum ist eine häufig sehr schmerzhaftes Hautveränderung an den Streckseiten der unteren Extremität, meistens an der Vorderseite der Tibia. Es manifestiert sich in Form von roten, knotigen, subkutanen Papeln. Histologisch sind granulomatöse Entzündungsherde mit lymphozytärer Infiltration zu erkennen. Das Pyoderma gangraenosum (**Abb. 1a**) ist eine sehr einschränkende Manifestation und beginnt mit Pusteln und Papeln, die konfluieren und sich schließlich zu schmerzhaften Ulzerationen ausbilden. Prädiktive Faktoren für die Entwicklung von Hautmanifestationen sind: weibliches Geschlecht, junges Alter bei Diagnosestellung und das Vorhandensein anderer EIM. Protektiv soll hingegen der frühe Einsatz von Biologics sein. (42)

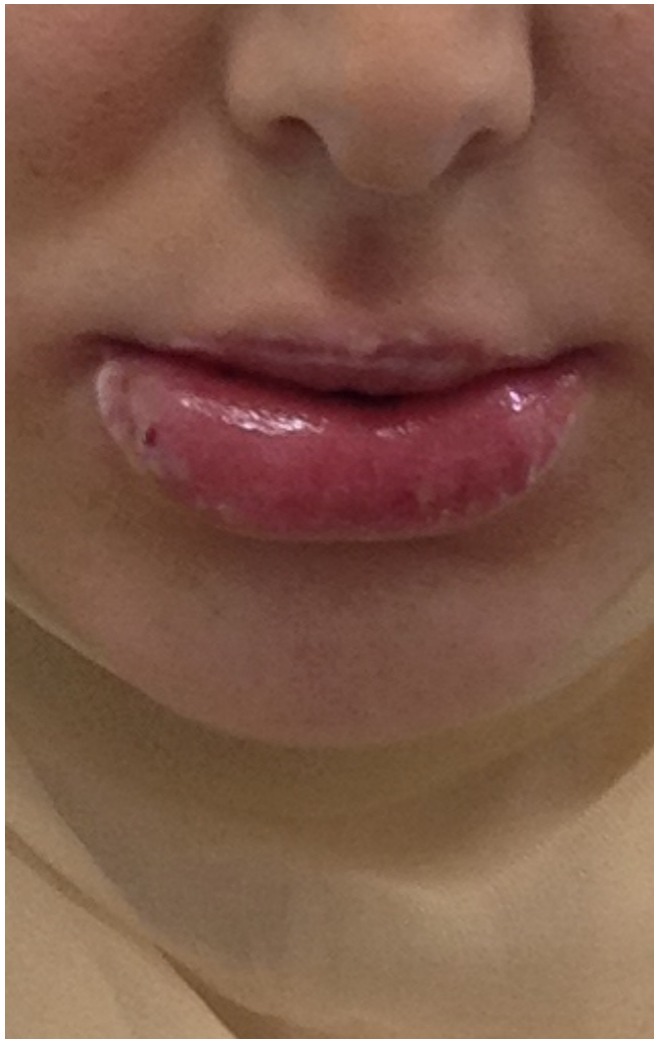




Abbildung 1a-c: a) Peristomales Pyoderma gangraeosum nach Kolektomie bei einer Patientin mit diffusem Dickdarmbefall und terminaler Ileitis. Das Pyoderma konnte mit TNF-alpha Hemmern erfolgreich behandelt werden b) Cheilitis granulomatosa c) Pyoderma gangraenosum am Unterschenkel

Die Augenbeteiligung kann sich sehr unterschiedlich präsentieren. Von einer Episkleritis spricht man bei akuter Rötung, Juckreiz, Brennen und Druckschmerzempfindlichkeit. Sollten hier noch Visusveränderungen hinzukommen, könnte bereits eine Skleritis vorliegen. Eine Uveitis wird in die anteriore und posteriore Form eingeteilt, wobei die vordere die weitaus häufigere darstellt. Diese lässt sich bei Symptomen wie Schmerz, unscharfem Sehen und Lichtempfindlichkeit vermuten.

Die primär sklerosierende Cholangitis ist eine gefürchtete Komplikation des Morbus Crohn und tritt glücklicherweise selten auf. Hier kommt es wegen einer chronischen Cholestase zu einer Entzündung und Fibrose der Gallengänge und in der Folge zu Pruritus, Fatigue, Ikterus und Oberbauchbeschwerden. Die therapeutischen Möglichkeiten der PSC sind begrenzt, am häufigsten wird hochdosiert UDCA (= Ursodeoxycholsäure) eingesetzt.

1.4 Verlauf und Prognose

Typisch ist ein schubweiser Verlauf, bei dem sich Remission und akuter Schub abwechseln. Diese Schübe können dabei individuell Wochen, Monate oder Jahre dau-

ern. Die meisten Patienten (ca. 75%) leiden unter einem chronisch intermittierenden Verlauf, mit wechselnden Phasen von aktiver Krankheit und Remission. Lediglich bei 13% der Patienten tritt der Crohn einmalig auf und verläuft ohne Rezidiv. Bei einem Zehntel kann mit einer Episode von verlängerter Remission gerechnet werden. Im ersten Jahr nach Diagnosestellung befinden sich etwa 10% der Patienten in einer Phase mit hoher Krankheitsaktivität, 25% mit niedriger Aktivität und 65% sind in Remission. (4) Etwa 43% aller Betroffenen müssen mindestens einmal in ihrem Leben mit Kortikosteroiden behandelt werden. Auffallend ist, dass sich über die Hälfte, nämlich bis zu 57% der Crohn-Patienten mindestens einmal in ihrem Leben einer Resektionsoperation unterziehen müssen. Eine nachfolgende Studie aus Kopenhagen zeigte, dass sich die kumulative Wahrscheinlichkeit, operiert werden zu müssen, innerhalb von 15 Jahren auf 70% erhöht. (43) Interessanterweise ist diese abhängig vom initialen Ausbreitungsmuster: ileozökaler Befall muss sogar in bis zu 78% operiert werden wohingegen nur 44% aller anderen Lokalisationen innerhalb von 5 Jahren nach Diagnosestellung operationsbedürftig wird. Zudem müssen sich wohl 50-60% der bereits Operierten einem zweiten Eingriff unterziehen, einige sogar noch öfter. (44)

Bezüglich der Rezidive unterscheidet man drei Formen: Das klinische, das endoskopische und das chirurgische Rezidiv. Ein klinisches Rezidiv bezeichnet das erneute Auftreten von Crohn-typischen Symptomen wie Durchfälle, Bauchschmerzen und Fieber. Von einem endoskopischen Rezidiv spricht man, wenn mittels routinemäßig oder beschwerdeabhängig durchgeführter Koloskopie Läsionen der Darmschleimhaut oder auch Stenosen dargestellt werden können. Das chirurgische Rezidiv ist für unsere Fragestellung besonders interessant und wird definiert als erneute Indikation zur Darmresektion, wobei die erneute Crohn-typische Manifestation durch den Pathologen im Resektat bestätigt werden muss. (45)

Letztendlich bleibt der Morbus Crohn eine unheilbare Erkrankung, die den Patienten lebenslang begleitet. Die Mortalität gegenüber der Allgemeinbevölkerung ist insgesamt leicht erhöht. Laut einer amerikanischen Studie aus dem Jahr 2006 haben Crohn Patienten ein erhöhtes Risiko an nicht-malignen gastrointestinalen Erkrankungen und auch an einem malignen gastrointestinalen Tumor zu versterben. Außerdem entwickeln diese wohl häufiger eine COPD mit tödlichem Ausgang. Dies mag auch mit der hohen Rate an rauchenden Crohn-Patienten zusammenhängen. 40 Jahre

nach Diagnosestellung ist der Unterschied zur Normalbevölkerung am größten bei einer Gesamtüberlebensrate von 48% bei Crohn-Patienten und 61% bei gleichaltrigen Gesunden. (46)

1.4.1 Verlauf und Prognose der penetrierenden Ileitis

Die penetrierende Ileitis stellt eine besondere Verlaufsform des Morbus Crohn dar. Als Phlegmone bezeichnet man eine akute eitrige Entzündungsreaktion. Ein Progress kann dann zu einer Liquefaktionsnekrose führen, die schließlich in einem Abszess, also einer umschriebenen Ansammlung von Eiter, endet. Die Gewebsdestruktion, die durch einen sich vergrößernden Abszess geschehen kann, kann auch zur Bildung von Fisteln führen. Die Formation von Fistelgängen erlaubt dann einen Austritt von Darminhalt in das Peritoneum oder in ein anderes benachbartes Organ. Die Bildung von enterokutanen Fisteln bewirkt einen Austritt von Eiter/Stuhl an der Hautoberfläche.

Die Symptome von Patienten mit penetrierender Ileitis könne sich von denen mit anderem Befallmuster unterscheiden. Sie leiden vorwiegend unter lokalisierten Bauchschmerzen und weniger unter Durchfällen, weshalb die Diagnose Crohn oft verspätet gestellt wird. Zusätzlich zeigen enterokutane Fisteln und abdominelle Abszesse ein schlechtes Ansprechen auf Biologicals, die beispielsweise bei perianalen Fisteln sehr gute Wirkung zeigen. (47–49) Dies wird ausführlich im Abschnitt „Medikamente“ erläutert. Nicht nur aus diesem Grund haben Patienten mit penetrierendem Phänotyp ein höheres Operationsrisiko als solche mit stenosierenden (B2) und nicht-penetrierenden/nicht-stenosierenden Phänotypen (B1). Bei Stenosen kann oftmals die Ballondilatation als Therapiemöglichkeit eingesetzt werden, wobei beim Auftreten von Fisteln und Abszessen (vor allem denen größer als 5 cm) nur noch ein operatives Eingreifen erfolgsversprechend ist. Des Weiteren haben bereits operierte B3-Patienten eine erhöhte postoperative Morbidität mit erhöhter IASK Rate (siehe Abschnitt 5.2.11) und erhöhtem Rezidivrisiko (siehe Abschnitt 5.4).

Beispielsweise beschäftigte sich eine multizentrische Studie aus Korea mit den Risikofaktoren für ein chirurgisches Rezidiv bei 708 Crohn Patienten. Die chirurgische Rezidivrate betrug insgesamt 24%. Ein Befall des terminalen Ileums (L1) und das Vorhandensein eines intraabdominellen Abszesses prädestinierten für einen erneuten abdominalen Eingriff. 60% der L1-Patienten mussten innerhalb der medianen

Nachsorge von 72 Monaten erneut operiert werden. Auch hier war die Anastomosenregion am häufigsten - nämlich in 73% der Fälle - die Lokalisation des erneuten Befalls. (50)

Aeberhard et al. stellten fest, dass das mediane Intervall zwischen der ersten und der zweiten Operation beim penetrierenden Phänotyp nur 1,7 Jahre betrug. Patienten aus der Gruppe der nicht-penetrierenden Erkrankungen mussten erst nach 13 Jahren ein zweites Mal operiert werden. (51) Einige weitere Studien bezeichnen den penetrierenden Phänotyp als Risikofaktor für ein postoperatives Rezidiv. (52–54) Ob sich das Rezidivrisiko für die beiden Phänotypen signifikant unterscheidet, bleibt in neueren Studien jedoch umstritten. (55–57)

Eine Metaanalyse von Costa und Kollegen untersuchte den Effekt von Infliximab auf die Häufigkeit von Crohn-Operationen wie Darmresektionen und Stoma-Anlagen. 12 Studien mit 3819 Crohn-Patienten wurden eingeschlossen. Es konnte gezeigt werden, dass die Anzahl der Crohn-Operationen durch den Einsatz des TNF- α -Hemmers Infliximab zurückgegangen ist. (58) Auch durch den Einsatz von Adalimumab konnte die Anzahl der Crohn-Operationen reduziert werden. Eine Studie von Feagan et al. zeigte, dass sich das Risiko operiert werden zu müssen nach einem Jahr Adalimumab-Einnahme um 93% verringert hatte. (59) Populationsbasierte Studien zeigen aber, dass in der TNF- α -Ära vor allem die Kolonresektionen und die perianalen Fisteloperationen zurückgegangen sind. Eine aktuelle dänische Studie ergab ein kumulatives Risiko für Darmresektionen nach 5 Jahren Erkrankungsdauer von 25%. Diese Zahl beruht auf Crohn Fällen von 2003-2004. Das höchste Operationsrisiko hatten hier erneut Patienten mit dem ilealen Befallsmuster L1. (60) In einer älteren Arbeit von Munkholm et al aus dem Jahr 1997 ergab sich ein 5-Jahres Operationsrisiko von 49% und war damals somit fast doppelt so hoch. (61) In einer Studie aus den USA wurde die Inzidenz von Morbus Crohn Fällen zwischen 1970-2004 ausgewertet. Hier betrug die 5-Jahres-Operationsrate für Darmresektionen insgesamt 38%. Dabei machten die Ileozökalresektionen 72% der Erst-Operationen aus. Auch hier hatten Patienten mit ilealem Befallsmuster das höchste Operationsrisiko. (62) In einer populationsbasierten Kohorten Studie aus Cardiff wurden 341 Crohn-Patienten eingeschlossen. Hier wurden die Resektionsraten in drei Gruppen je nach Diagnosejahr eingeteilt. Das kumulative 5-Jahres-Operationsrisiko betrug zwischen 1986-1991 noch 59%, reduzierte sich zwischen 1992-1997 auf 37% und war zwischen 1998-

2003 auf 25% gesunken. Übereinstimmend mit oben genannten Studien hatten auch hier Patienten mit ilealem Befallsmuster das höchste Operationsrisiko. (63) In einer landesweiten Studie aus den USA wurden über 140 000 Hospitalisierungen von Crohn Patienten zwischen 1993-2004 erfasst. Die intestinalen Resektionsraten wurden nach Art der Operation untereinander verglichen. Beispielsweise betrug die rektale Resektionsrate bei Crohn-Patienten 3,4 pro 100 000/Jahr. Linke Kolonresektionen lagen bei 3,7/100 000/Jahr. Alle anderen Kolonresektionen wurden bei 7,0/100 000/Jahr durchgeführt. Besonders hoch ist die Rate an rechtsseitigen Kolonresektionen mit 24,5/100 000/Jahr. Interessanterweise haben alle Resektionsraten, über die letzten Jahre abgenommen, die Anzahl an rechtsseitigen Kolektomien, bzw. Ileozökalresektionen, blieb jedoch gleich hoch. Ebenfalls eindrücklich ist die Entwicklung der Operationsraten aufgrund von Dünndarm-Fisteln: Hier wurde eine signifikante Zunahme der Eingriffe von 1,5 auf 2,5 pro 100 000/Jahr festgestellt. (64) Auch Lazarev und Kollegen konnten zeigen, dass die Anzahl der Dünndarm-Resektionen über einen Zeitraum von 12 Jahren zumindest gleich geblieben ist. (65)

Die Ileozökalresektion bleibt auch in der Ära der Biologicals eine wichtige Therapieoption bei Ileitis Crohn. Aus eigenen Daten, die im Zeitraum von 1992-2013 erfasst worden sind, geht hervor, dass von 375 Patienten mit Ileitis Crohn 280 an einem penetrierenden Phänotyp litten. Der Anteil der Dünndarmresektionen, die aufgrund von penetrierenden Komplikationen im eigenen Haus durchgeführt worden ist, ist von 51% im Jahr 1992 bis auf 70% im Jahr 2013 angestiegen, obwohl der Einsatz von TNF- α -Hemmern ebenfalls deutlich zugenommen hatte. Die Inzidenz von penetrierenden Komplikationen konnte also durch die Einführung von Biologicals vermutlich nicht verbessert werden.

Zusammenfassend stellt also das Patientengut unserer Studie ein Kollektiv dar, welches oftmals spät diagnostiziert wird, welches das höchste Operationsrisiko birgt und am schlechtesten von der Einführung der TNF- α -Hemmer profitiert hat. Zudem sind bei Patienten mit penetrierender Ileitis die postoperative Morbidität und die Entwicklung von IASK erhöht. Zusätzlich muss in dieser Patientengruppe am häufigsten mit Rezidiven, meist in der Anastomoseregion, gerechnet werden. Es handelt sich somit um ein Kollektiv mit Hochrisikoprofil, bei der dringend nach Präventionsmöglichkeiten dieser Komplikationen geforscht werden muss.

1.5 Klassifikationen

Die Klinik des Morbus Crohn lässt sich anhand von verschiedenen Scores einteilen. Die verschiedenen Klassifikationen dienen der besseren Abschätzung von Prognose und Verlauf der Erkrankung sowie des leichteren Monitorings zur Erfassung des Therapieerfolges. Außerdem können so homogene Patientengruppen zu Studienzwecken gebildet werden, die dadurch besser vergleichbar sind. 1976 wurde der *Crohn's Activity Index* (CAI) entwickelt, der die Krankheitsaktivität beurteilt. Hier werden sowohl das subjektive Empfinden, wie auch klinische und laborchemische Parameter erhoben.

Tabelle 1: *Crohn's Disease Activity Index (66)*

Variable	Beschreibung		Faktor
Anzahl der flüssigen Stühle pro Tag	Summe von 7 Tagen		X 2
Grad der Bauchschmerzen	Bewertung von 7 Tagen	0=keine 1=mild 2=mäßig 3= schwer	X 5
Allgemeinbefinden	Bewertung von 7 Tagen	0=allgemein gut 1=nicht ganz gut 2=schlecht 3=sehr schlecht 4=unerträglich	X 7
Extraintestinale Komplikationen	Anzahl der aufgezählten Komplikationen	Arthritis/Arthralgie, Iritis/Uveitis, Erythema nodosum, Pyoderma gangraenosum, Stomatitis aphthosa, Analfissur/Fistel/Abszess, Fieber > 37,8°C	X 20
medikamentöse	Einnahme in den letzten 7	0=nein	X 30

Durchfallbehandlung	Tagen	1=ja	
tastbarer Konglomeratumor		0=keine 2=fraglich 5=definitiv	X 10
Hämatokrit		Formel für Männer: $47 - \text{Hämatokrit} = \dots$ Formel für Frauen: $42 - \text{Hämatokrit} = \dots$	X 6
Körpergewicht	Verhältnis Idealgewicht/ tatsächliches Körpergewicht	$(1 - (\text{Idealgewicht} / \text{Körpergewicht})) \times 100$	X 1

1980 wurde dann der *Harvey-Brandshaw-Index* eingeführt, der eine vereinfachte Version des CDAI darstellt und nur klinische Parameter einbezieht. Der *Van-Hees-Index* hingegen legt seinen Schwerpunkt vor allem auf objektive Parameter der Erkrankung (wie z.B. Albumin und BSG). (67) Zusätzlich zu diesen Aktivitätsindices gibt es noch Einteilungen, die das Befalls Muster beim Morbus Crohn beurteilen. Diese spielen für unser Patientenkollektiv eine größere Rolle, deshalb möchte ich etwas genauer auf diese eingehen. Die Wien-Klassifikation wurde 1998 von Gasche und Schölmerich eingeführt und ist durch die einfache Erhebung von nur drei Variablen definiert: Alter bei Diagnose, Lokalisation und Befalls Muster. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick:

Tabelle 2: Wien-Klassifikation (68)

Einteilung	
Alter bei Diagnose (A)	1: < 40 Jahre, 2: > 40 Jahre
Lokalisation (L)	1: terminales Ileum, 2: Kolon, 3: Ileokolon, 4: oberer Gastrointestinaltrakt
Befalls Muster (B)	1: nicht stenosierend/nicht perforierend, 2: stenosierend, 3: perforierend, Fistelbildung
zusätzlich erhobene Kriterien:	

Geschlecht:	männlich/weiblich
Ethnische Abstammung:	kaukasisch/schwarz/asiatisch/andere
Jüdische Abstammung:	ja/nein
Positive Familienanamnese:	Verwandte 1. Grades/andere/keine
Extraintestinale Manifestation:	ja/nein

Diese Klassifikation diene dazu, einheitliche Patientengruppen zu bilden und auch für die verschiedenen Krankheitstypen die optimalste risikoadaptierte Therapieoption zu evaluieren. Ein wichtiger Kritikpunkt war jedoch, dass die Wiener-Klassifikation nicht zwischen intraabdomineller und perianaler Fistulierung unterschied. Ausschlaggebend hierfür war die Erkenntnis, dass diese beiden Krankheitstypen jedoch völlig verschiedene Risikoprofile beinhalten. Zudem ist ein perianaler Befall nicht unbedingt mit intraabdominellen Fisteln vergesellschaftet. Es handelt sich dabei vielmehr um einen eigenständigen Phänotyp der Erkrankung und entwickelt sich auch pathogenetisch in anderer Weise. (69) Einige Jahre später, nämlich im Jahr 2005, wurde dahingehend auf dem Weltkongress der Gastroenterologen in Montreal die „Vienna-Klassifikation“ modifiziert. Die relativ neue Montreal-Klassifikation, auf die wir uns in der Studie bezogen haben, beinhaltet im Vergleich zur Wien-Klassifikation die gleichen drei Kategorien, jedoch mit relevanten Unterschieden:

Tabelle 3: Montreal- und Wien-Klassifikation im Vergleich (45)

	Wiener-Klassifikation	Montreal-Klassifikation
Alter bei Diagnose	A1 unter 40 Jahren	A1 bis 16 Jahren
	A2 über 40 Jahren	A2 zwischen 17 und 40 Jahren
		A3 über 40 Jahren
Krankheitslokalisation	L1 Ileum	L1 Ileum
	L2 Kolon	L2 Kolon
	L3 Ileozökal	L3 Ileozökal

	L4 oberer GI – Trakt	L4 isolierter oberer Befall*
Befalls Muster	B1 nicht stenosierend/ nicht perforierend	B1 nicht stenosierend/ nicht perforierend
	B2 stenosierend	B2 stenosierend
	B3 perforierend	B3 penetrieren (perforierend, fistulierend)
		p perianaler Krankheitsbefall**
<p>* L4 ist ein Modifier, das man hinzufügen kann zu L1-L3, wenn gleichzeitig ein oberer gastrointestinaler Befall vorliegt.</p> <p>** „p“ fügt man zu B1-B3 hinzu, wenn gleichzeitig ein perianaler Befall vorliegt.</p>		

Die Variable „A“ wurde hier durch A3 ergänzt. Hier bedeutet A1 nun ein Erstdiagnosealter von <17 Jahren, welches vorher gar nicht berücksichtigt wurde. Der Fakt jedoch, dass beinahe jeder fünfte CED-Patient ein Kind oder Jugendlicher ist, macht diese Methodik sinnvoll. (70) Außerdem ist ein früher Krankheitsbeginn wohl mit bestimmten Genotypen der Erkrankung assoziiert. (71) Die Kategorie L für „Localization“ wurde um L4 erweitert. Hiermit wird die klare Abgrenzung zu Patienten mit koexistentem oberem (proximal des letzten Meters des Ileums) gastrointestinalen Befall erreicht. Beispielsweise bedeutet L1L4 ein gleichzeitiges Vorliegen Crohn-spezifischer Veränderungen im terminalen Ileum und im oberen Gastrointestinaltrakt. Heute weiß man, dass in bis zu 70% der obere Gastrointestinaltrakt, wenn auch nur sehr diskret, mitbetroffen ist. (72) Auch in der Kategorie B für „clinical behaviour“ wurde die Vienna-Klassifikation um „p“ modifiziert. Dieser Zusatz grenzt den perianalen Befall sauberer vom intestinalen penetrierenden Phänotyp ab. (73) Zudem ist festgelegt, dass ein gleichzeitiges stenosierendes und penetrierendes Befallsmuster immer als B3 klassifiziert werden muss.

1.6 Therapie

Je nach Alter, Symptomen und individuellem Verlauf der Krankheit unterscheidet sich die Behandlung bei akuten Schüben oder Remissionserhaltung. Da eine kausale

Therapie bis heute nicht möglich ist, kommen nur Ernährungstherapie und Medikamente in Frage, die Symptome lindern und die Lebensqualität verbessern sollen. Es kommen je nach Ausprägung der Beschwerden und Befallsmuster der Darmsegmente verschiedene Schemata zur Anwendung. Dabei kommen Budenosid, systemisch wirksame Steroide, Aminosalizylate, Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin, Methotrexat und anti-TNF-alpha-Antikörper zum Einsatz. (33) Erst wenn die medikamentösen Behandlungsformen ausgereizt sind oder aber Notfallsituationen wie Ileus oder Darmperforation auftreten, kommt es zur chirurgischen Eingriffen, meist in Form von Darmresektionen. Auf die Operationen bei perianalem Fistelleiden soll in dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden.

1.6.1 Medikamente

1.6.1.1 Budenosid

Topische Steroide wie Budesonid werden häufig zur Remissionsinduktion eingesetzt. Für die Remissionserhaltung scheinen sie bei längerem Einsatz als 3 Monate jedoch nicht wirkungsvoll zu sein. (74) Dabei hat sich eine Dosierung von 3x3mg/d bewährt. Dieses hat einen hohen First-Pass-Effekt von 90% und entwickelt durch eine spezielle Beschichtung eine gute antiinflammatorische Wirksamkeit im Darm, besonders im terminalen Ileum. Die glucocorticoid-typischen Nebenwirkungen werden durch die topische Anwendung deutlich reduziert. Im Vergleich zu systemisch wirksamen Glucocorticoiden zeigt sich jedoch tendenziell eine geringere klinische Wirksamkeit. Die Remissionsraten liegen laut Studien mit unter 10% unter dem Wert der systemischen Verabreichung. Bei chronisch-aktiven Krankheitsverläufen eignet sich jedoch der Einsatz von Budenosid, da so die langfristig Steroid-assoziierten Nebenwirkungen umgangen werden können. (75)

1.6.1.2 Systemische Glucocorticoide

Systemische Steroide wie Prednison/Prednisolon werden primär im akuten Schub und bei leichter bis mäßiger Entzündungsaktivität in einer Dosis von 40-60mg/d eingesetzt. Bei massiven Symptomen kann diese bis auf 1mg/kg/KG erhöht werden. Natürlich muss hierbei langfristig an die Osteoporose Prophylaxe gedacht werden.

Ziel der Kortikoidtherapie sollte immer sein, die Medikamente wieder auszuschleichen. Je nach klinischem Ansprechen soll die Dosis über 2-4 Monate wöchentlich reduziert werden. Bei schnellerer Reduktion ist eher mit einem sogenannten Frührezidiv zu rechnen. Die Wirksamkeit der Glucocorticoide entspricht in etwa der Drittel-Regel: Ein Drittel der Patienten zeigt ein gutes Ansprechen, bei einem Drittel muss mit einer steroidrefraktären Krankheitsaktivität gerechnet werden und das letzte Drittel entwickelt einen steroidabhängigen Verlauf. (76) (77) Ho et al. kamen in ihrer Studie von 2006 zu dem Ergebnis, dass ein penetrierender oder stenosierender M. Crohn ein höheres Risiko zum Therapieversagen bei Steroidgabe hat als der inflammatorische Phänotyp. (78) Zusammenfassend lässt sich sagen, dass bis zu 88% aller Patienten, die an einem M. Crohn leiden, mindestens einmal in ihrem Leben mit Steroiden behandelt werden müssen. (79)

1.6.1.3 Aminosalicylate (Mesalazin) = 5-ASA

Aminosalizylate sind entzündungshemmende Arzneistoffe, die topisch im Darmlumen wirken. Laut den aktuellsten S3-Leitlinien ist die therapeutische Wirksamkeit von dem Hauptvertreter Mesalazin jedoch begrenzt. Es ist den Steroiden in Bezug auf die Remissionsinduktion unterlegen und kann alternativ zu diesen als Mittel der 2. Wahl bei niedriger oder mittlerer Krankheitsaktivität gegeben werden. Eine generelle Indikation besteht jedoch nicht. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 4g. (80) (81)

1.6.1.4 Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin

Bei Patienten, bei denen die obig genannten Medikamente nicht die gewünschte Wirkung erzielen, kann alternativ auf Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin zurückgegriffen werden. Der Nutzen von Azathioprin zur Remissionsinduktion und -erhaltung ist in der evidenzbasierten Medizin unumstritten. (82) Dieses Medikament, welches zu den Immunsuppressiva zählt, ist ein Prodrug, welches dann in der Leber zu 6-Mercaptopurin, also einem Purinanalogon umgebaut wird. Durch den Einbau von einer „falschen“ Base wird konsekutiv die Zellproliferation gestört. Ein großer Nachteil dieser Substanzgruppe ist jedoch das breite Nebenwirkungsspektrum. Zudem tritt die Wirkung erst nach ca. 4-16 Wochen ein. Zu den Nebenwirkungen gehören Leberzellschädigungen in ca. 3%-6% der Fälle, bei ca. 3% kann eine Pankreatitis auftreten. (83) (33) Azathioprin und 6-Mercaptopurin werden beide über die Thiopurin-

Methyltransferase (TPMT) abgebaut. Bei einer verminderten Aktivität der TPMT oder einer Mutation im TPMT-Gen muss im Verlauf mit schweren Leukopenien gerechnet werden. Deshalb sind unter Azathioprin-Therapie zu Beginn häufige und im Verlauf in größeren Abständen anstehende Laborkontrollen vorgeschrieben. Auch die T-Helferzellzahl sollte kontrolliert werden. In einer Studie von Szamosi et al. konnte bewiesen werden, dass die Einnahme von Azathioprin das Risiko einer ersten Operation signifikant senkt und auch die Zeit bis zum ersten Eingriff verlängert. (84) Zudem sollte die Einnahme von Azathioprin laut einer Studie von Lémann et al. trotz Langzeitremission von über 3,5 Jahren weiter eingenommen werden, da dann immer noch ein positiver Effekt dieser Substanzen zu verzeichnen ist. (85) Dies wird auch so in den aktuellen Leitlinien empfohlen. Azathioprin wird mit 2-2,5mg pro kg Körpergewicht dosiert, 6-Mercaptopurin etwas niedriger mit 1-1,5mg pro Kilogramm Körpergewicht. Besonders zur Verringerung der eingenommenen Steroiddosis ohne Rezidivneigung und bei perianaler Fistelbildung sollen Purinanaloga eine gute Wirksamkeit zeigen. (86)

1.6.1.5 Methotrexat

Der Folsäureantagonist Methotrexat nimmt in der Behandlung des Morbus Crohn eine Reservefunktion ein. Bei Patienten, die weder Kortikosteroide noch Aminosalicylate oder Azathioprin (Mercaptopurin) einnehmen können, wird dieses Immunsuppressivum zur Remissionsinduktion und -erhaltung eingesetzt. Das Zytostatikum entfaltet seine vollständige klinische Wirksamkeit erst nach einer Anwendungsdauer von mindestens 8 Wochen. In einer Studie von Feagan et al. konnten 65% der Patienten mit chronischer Krankheitsaktivität durch Methotrexat in Remission gehalten werden. Jedoch ist die Toxizität dieses Medikaments nicht zu unterschätzen. Unter anderem kommen gastrointestinale Beschwerden, Transaminasenanstieg und Myelosuppression vor. (87) Die Applikation von Methotrexat kann entweder parenteral, subkutan oder intramuskulär in einer Dosis von 25 mg wöchentlich erfolgen. Die Dosisreduktion auf 15 mg kann dann, frühestens nach 8 Wochen, zur Remissionserhaltung erwogen werden. (88) (89)

1.6.1.6 TNF- α -Hemmer: Infliximab, Adalimumab und Certolizumab

In den vergangenen Jahren wurden immunmodulierende Substanzen als neuer Therapieansatz zur Behandlung des Morbus Crohn entwickelt. Insbesondere die TNF- α -Hemmer Infliximab und Adalimumab spielen heute in der klinischen Praxis eine Rolle.

Infliximab ist ein monoklonaler, chimärer IgG1-Antikörper, der zu 75% aus humanen und zu 25% aus murinen Substanzen besteht. Dieser vermag den Tumor-Nekrose-Faktor- α , welcher vermehrt in der Darmmukosa bei Crohn-Patienten produziert wird und so bei der Pathogenese einer besonderen Bedeutung zukommt, spezifisch zu binden und zu neutralisieren. Im August 1999 wurde dieses *Biological* erstmals zur Therapie des schwergradigen, fistulierenden M. Crohn zugelassen, bevor im Mai 2003 dann auch die Zulassung für die Erhaltungstherapie folgte. Besonders für Betroffene mit steroidabhängigem oder chronisch-aktivem Verlauf besteht eine Indikation für TNF- α -Hemmer. (90) In der sogenannten ACCENT-I-Studie wurde die langfristige Effektivität des Medikaments belegt. Hier sprachen 58% initial, d.h. nach 2 Wochen, auf die Infliximab-Gabe an. Nach 30 Wochen konnte bei 39% mit Erhaltungsdosis (5mg/kg Körpergewicht alle 8 Wochen) eine Remission erreicht werden. Zusätzlich konnte endoskopisch bei 44% der Patienten eine Abheilung der Darmschleimhaut bis hin zur Restitutio ad integrum nachgewiesen werden. (91) Der Begriff „*mucosal healing*“ wurde geprägt. Doch nicht nur die intestinalen Symptome konnten durch den Einsatz von Infliximab gelindert werden, auch die extraintestinalen Manifestationen, insbesondere Arthralgien, zeigten eine klinische Besserung. (92) In erster Linie gilt es jedoch, die Wirkungserfolge auf perianale und abdominelle Fisteln zu beschreiben: Bei therapierefraktärer Fistulierung konnte durch den Antikörper der Verschluss der sezernierender Öffnungen nach nur drei Infusionen bei 55% erreicht werden. Dieser hielt circa drei Monate an. In dieser Studie handelte es sich jedoch in 90% der Fälle um Patienten mit perianalen Fisteln. (93) Langfristige Therapieerfolge zeigte die ACCENT-II-Studie von 2004. Durch die 8-wöchige Infusionstherapie mit Infliximab konnte bei 36% der Betroffenen ein dauerhafter Verschluss von rektovaginalen Fisteln erreicht werden. Bezeichnenderweise reagierten von 24 Patienten mit abdominalen Fisteln 17 nicht auf die Gabe von Infliximab. (47, 48) Es muss betont werden, dass vor jedem Einsatz dieses Medikaments ein intraabdomineller oder perianaler Abszess ausgeschlossen werden muss, da es sonst zu einer Sepsis kommen kann.

Im Zuge dieser Erfolge sprachen sich einige Forschergruppen für einen Wandel hin zur „top-down“-Strategie aus. Dies bezeichnet den frühzeitigen Einsatz von immunmodulatorischen Substanzen nach Diagnosestellung. Bis zu diesem Zeitpunkt wurde das sogenannte „step-up“-Verfahren favorisiert, also die schrittweise Therapieintensivierung, begonnen mit Steroiden, Aminosalizylaten und Azathioprin bis hin zu Methotrexat und Biologicals. Die Diskussion über das erfolgversprechendste Verfahren dauert an, zudem Fragen zur Langzeitverträglichkeit und zum Therapieverlust offen bleiben. Viel diskutiert wird das Sicherheitsprofil dieser doch relativ neuen Medikamente. Im Vordergrund stehen hier die zahlreichen Nebenwirkungen, wie infektiöse Komplikationen, allergische Reaktion, Autoimmunerkrankungen und auch die Entwicklung neoplastischer oder lymphoproliferativer Erkrankungen, die unter der Einnahme vermehrt beobachtet wurden. Die Einführung eines Screenings, nämlich die Durchführung eines Röntgen-Thorax und der Tuberkulin-Hauttest, konnten das Risiko für eine Tuberkulose-Reaktivierung verringern. Heutzutage ist Infliximab, nach Ausschluss aller Kontraindikationen und nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung, bei denen die vollständige und adäquate Therapie mit oben gelisteten Medikamenten frustriert verlaufen ist, indiziert. Die Gabe erfolgt intravenös als Infusion mit einer Dosierung von 5mg/kg Körpergewicht über mindestens zwei Stunden zum Zeitpunkt 0, 2 und 6 Wochen. Zur Erhaltungsdosis reicht dann eine Infusion alle 8 Wochen aus. Die Kosten für eine solche Therapie betrügen bei einem 80kg schweren Beispielpatienten in einem Jahr kumuliert ca. 18 600€. (90) Die aktuelle deutsche Leitlinie zur Behandlung des Morbus Crohn von 2014 empfiehlt nach wie vor das Vorgehen nach dem „step up“ Verfahren. Erst der steroidrefraktäre M. Crohn mit mittlerer bis hoher Krankheitsaktivität sollte mit TNF- α -Hemmern mit oder ohne Azathioprin bzw. 6-Mercaptopurin behandelt werden. Bevor die Therapieeskalation eingeleitet wird, sollte eine chirurgische Intervention als Alternative geprüft werden. (94)

Adalimumab ist der neuere Wirkstoff in der Substanzklasse der immunmodulatorischen Medikamente, die derzeit in Deutschland zur Behandlung des Morbus Crohn zugelassen sind. Im Unterschied zu Infliximab ist dieser Antikörper aus vollständig humanen Substanzen bestehend. Seit 2002 wird dieser bereits für die Therapie der rheumatoiden Arthritis erfolgreich eingesetzt. Erst im Jahr 2007 wurde dann in den USA und in Europa auch die Wirksamkeit bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen erprobt und ist bisher nur für Erwachsene zugelassen. (95) In Studien trat

eine klinische Remission (definiert als ein Abfall von >150 Punkten auf dem CDAI) bei 36% der Patienten (gemessen nach 4 Wochen) ein. (96) Auch die CHARM-Studie zeigte ähnlich gute Ergebnisse nach 56 Wochen bei Erhaltungstherapien. (49) Außerdem konnte das Ausschleichen von Kortikosteroiden und der Verschluss von perianalen und intestinalen Fisteln unter Adalimumab schneller als in der Kontrollgruppe erreicht werden. Jedoch wurde die Wirksamkeit des Medikamentes nicht separat auf perianale und intestinale Fisteln untersucht. Schließlich wurde die Wirksamkeit von Adalimumab in Patientengruppen erprobt, die entweder nicht auf Infliximab ansprachen, oder aber dieses aufgrund von Nebenwirkungen nicht mehr erhalten konnten. Erstaunlicherweise konnte auch hier eine positive Bilanz gezogen werden. (97) Somit ist die Indikation gegeben, wenn Patienten mit mittlerer oder hoher Krankheitsaktivität und fehlender Wirksamkeit von Infliximab eine alternative Therapieoption suchen. Das Nebenwirkungsprofil der beiden Substanzen unterscheidet sich kaum. Auch bei Adalimumab kommt es in 24% zu Hautreaktionen an der Einstichstelle und zu ca. 2% zu opportunistischen Infektionen. (98) Nichtsdestotrotz fehlen auch hier Studien zu Langzeiteffekten und Aussagen zu Therapieverlusten.

Certolizumab Pegol ist ein weiterer TNF α -Hemmer, der zur Behandlung des Morbus Crohn eingesetzt wird. Diese neue Substanz ist ein pegyliertes, rekombinantes, humanisiertes Fab-Fragment eines monoklonalen Antikörpers. 2008 wurde diese zur Remissionsinduktion und Erhaltungstherapie des Morbus Crohns in den USA zugelassen. Auch in der Schweiz wird dieses Medikament zur Therapie des Morbus Crohn verwendet. In der Europäischen Union ist Cimzia® ausschließlich zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen. Zur Behandlung des Crohns wird es initial in einer Dosis von 400mg in Woche 0,2 und 4 gegeben und später im Abstand von 4 Wochen verabreicht. Insbesondere Patienten, bei denen ein Wirkungsverlust unter der Gabe von Infliximab auftrat, profitieren von diesem Medikament. Nach 52 Wochen nach Ersttherapie mit Certolizumab pegol waren über 50% dieser Patienten in Remission. (99) In einer Studie mit 358 Crohn Patienten wurde die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen von Certolizumab Pegol erhoben. Nach 26 Wochen waren knapp 20% der Betroffenen in Steroid-freier Remission. Ein negativer Vorhersagewert besaßen diejenigen mit perianalen Fisteln. Bei 6,4% der Patienten traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Unter Certolizumab Therapie traten in dieser Studie bei 99 Patienten intestinale Komplikationen auf. Davon waren 15 Abszesse,

22 Fisteln, 2 Perforationen und 2 Phlegmonen. In dieser Studienpopulation mussten 93 Patienten (26%) nach einem medianen Beobachtungszeitraum von 6,8 Monaten operiert werden. 37 Patienten bekamen im Verlauf ein Ileo- oder Kolostoma. Die kumulative Wahrscheinlichkeit trotz Certolizumab Therapie abdominell operiert werden zu müssen betrug 22% nach einem und 30% nach 2 Jahren. (100) Die Therapie mit diesem TNF- α -Hemmer kostet im Durchschnitt ca. 29 000\$. In einer Kosten-Nutzen-Analyse wird deshalb nach der erfolglosen Behandlung mit der Standardmedikation zuerst der Einsatz von Infliximab empfohlen. (101) In der aktualisierte deutsche Leitlinie aus dem Jahr 2014 wird der evidenzbasierte Effekt dieser drei Anti-TNF- α -Medikamente zur Remissionsinduktion und -erhaltung klar formuliert. Bei Therapieversagen eines TNF- α -Präparates soll ein Präparatwechsel erfolgen, auch wenn ein Ansprechen auf ein zweites oder drittes Medikament geringer ist. Allerdings sind bisher in Deutschland nur Infliximab und Adalimumab zugelassen. Insgesamt sind alle drei TNF- α -Hemmer von der therapeutischen Effektivität gleichwertig, obwohl verschiedene molekulare Wirkmechanismen zugrunde liegen. (102)(103) Durch den Einsatz von Antikörpern bei Patienten mit steroidabhängigem Verlauf gelingt eine langfristige Remissionserhaltung in etwa 20-25% der Ausgangspopulation. Aussagekräftige Vergleichsstudien fehlen jedoch bisher. (94)

1.6.1.7 Das Anti-Integrin Vedolizumab

Vedolizumab gehört zu einer neuen Substanzklasse, den Anti-Integrinen, zur Behandlung von CED. Dieses Medikament ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper der selektiv den gastrointestinalen Integrin-Rezeptor $\alpha 4\beta 7$ antagonisiert. Integrine sind aus einer α - und einer β -Untereinheit aufgebaut und befinden sich auf der Oberfläche bestimmter B- und T-Lymphozyten. Diese haben eine zentrale Funktion bei der Zell Migration im Falle einer Entzündungsreaktion in die Darmschleimhaut. Durch die Hemmung bestimmter Integrin-Rezeptoren wird diese Lymphozyten-Wanderung verhindert. Dieses neue Medikament mit dem Handelsnamen Entyvio® wurde im Mai 2014 in den USA zur Behandlung von moderater bis schwerer CED zugelassen. Es wird in einer Dosis von 300mg in der Woche 0, 2 und 6 intravenös appliziert. Zur Erhaltungsdosis reicht eine Infusion im Abstand von 8 Wochen aus. Im Falle eines fehlenden Ansprechens oder einer Unverträglichkeit auf Immunmodulatoren oder TNF- α -Hemmern kann Vedolizumab eingesetzt werden. Auch bei Korti-

kosteroidabhängigkeit oder fehlender Wirksamkeit dieser kommt das Anti-Integrin in Frage. (104) In der sogenannten GEMINI 2 Studie wurde die Wirksamkeit und die Nebenwirkungen anhand von 1115 Patienten untersucht. Etwa 15% aller Patienten dieser Studie litten unter drainierenden aktiven Fisteln bei Studienbeginn. Nach 52 Wochen konnte in 41% ein Fistelverschluss durch die 8-wöchige Vedolizumab Therapie erreicht werden. Es handelte sich hier vermutlich vorwiegend um perianale Fisteln. Patienten mit abdominellem Abszess wurden aus der Studie ausgeschlossen. Genauere Angaben über intestinale Fisteln fehlen. (105) In der Folgestudie ging es insbesondere um die Wirkung der Substanz bei Patienten, die vorher nicht auf TNF- α -Hemmer ansprachen. Es konnten klinische Remissionsraten von 39% nach 52 Wochen erreicht werden. (106) Weitere Studien zur Remissionsinduktion und zur Erhaltungstherapie laufen aktuell. Langzeitfolgen des Medikaments werden ebenfalls in Studien geprüft. Die Kosten für eine 300mg Dosis Vedolizumab betragen 5.782\$. Im ersten Behandlungsjahr kostet die Therapie somit 52 000\$ und reduziert sich mit der Erhaltungstherapie auf ca. 34 700\$ pro Jahr. Es ist damit fast doppelt so teuer wie die Behandlung mit Infliximab.

1.6.2 Die Ballondilatation bei Stenosen

Stenosen entwickeln sich häufig im Verlauf der Erkrankung. In 5-27% sind sie sogar Erstsymptom des Morbus Crohn. Fast alle Stenosen treten jedoch innerhalb von 10 Jahren nach Krankheitsbeginn auf. In der klinischen Praxis bieten sich zur Therapie solcher Stenosen entweder die Ballondilatation, die Resektion und die Strikturoplastik an. Am vielversprechendsten ist die Methode der Ballondilatation bei kurzen und gut zugänglichen Stenosen. Auch Anastomosen-Stenosen eignen sich gut. Bei endoskopisch schlecht zugänglichen, multiplen und >5cm langen Stenosen wird eher zur Operation geraten. Diese beinhalten jedoch die Risiken einer Anastomoseninsuffizienz, Wundinfektionen, Re-Operation und langfristig eines Kurzdarmsyndroms. Doch auch die Ballondilatation birgt Risiken wie Perforation, Blutung und Rezidiv. Man erreicht in ca. 70% eine symptomatische Verbesserung nach Ballondilatation, obwohl die technische Durchführung in über 90% gelingt. Interessanterweise mussten laut einer Metaanalyse 75% der Crohn-Patienten nach Ballondilatation, bei denen ein 5-Jahres Follow-up durchgeführt worden ist, dennoch langfristig operiert werden. (107)

1.6.3 Operationsmethoden

Obwohl es im letzten Jahrzehnt einige Neuerungen bei der medikamentösen Behandlung gegeben hat, spielt die chirurgische Intervention bei der Therapie des Morbus Crohn weiterhin eine große Rolle. Die Operationsraten von Betroffenen variieren in der Literatur je nach Studie. Romberg-Camps und Kollegen befragten über einen Zeitraum von 7,6 Jahren 476 Patienten, 50% davon mussten mindestens einmal operiert werden. (108) Andere Quellen berichten von einer 90%igen kumulativen Wahrscheinlichkeit, sich mindestens einmal im Leben einem Eingriff unterziehen zu müssen, davon erleiden nochmals die Hälfte ein chirurgisches Rezidiv und es muss dann mit einem steigenden Risiko für postoperative Komplikationen gerechnet werden. (53)

In der Crohn-Chirurgie unterscheidet man Darmresektionen mit Anastomose und Diskontinuitätsresektionen mit der Schaffung eines künstlichen Darmausganges (Stomas). Dies wiederum kann in temporärer oder permanenter Intention geschehen. Formen der Darmresektionen sind die Resektion des Ileozökalbereichs, Segmentresektionen des Ileums und des Kolons bis hin zur subtotalen und totalen Kolektomie. Auch die abdominoperineale Rektumexstirpation kann bei chronischer fistulierender Proktitis notwendig werden. Die Maximalform der Colitis-Operation besteht in der Proktokolektomie mit Anlage eines ileoanal Pouches oder häufiger - bei M. Crohn – endständigen Ileostomas. Eine weitere Option der operativen Therapie der Stenose stellt die Strikturoplastik dar.

1.6.3.1 Grundsätze der Crohn-Chirurgie

Da der Morbus Crohn weder durch medikamentöse noch durch operative Verfahren heilbar ist und die hohe Rezidivwahrscheinlichkeit (s.o.) auch nach chirurgischen Eingriffen deutlich wurde, sind die chirurgischen Strategien überdacht worden. Heute gilt, dass nur die Teile des Darms entfernt werden dürfen, die auch für die klinischen Symptome verantwortlich sind. Auch wenn andere intestinale Abschnitte mikro- oder makroskopisch betroffen sein sollten, bleiben diese so lange unangetastet, bis diese wiederum klinisch Probleme verursachen. So wird das Risiko für die Entwicklung eines Kurzdarmsyndroms gering gehalten. (33) Auch die Idee der Resektion mit großen Sicherheitsabständen konnte verlassen werden. (109) (110) Da wir uns in unse-

rer Studie auf Patienten mit ileozökalen Resektionen bei penetrierendem Befallsmuster beschränkt haben, möchte ich hierauf näher eingehen. Die OP-Verfahren bei Crohn-Colitis spielen in Bezug auf unsere Arbeit keine Rolle und sollen deshalb außer Acht gelassen werden.

1.6.3.2 Operationsindikation

Der zweite evidenzbasierte, europäische Konsensus zur Diagnose und Behandlung des Morbus Crohn sieht das operative Eingreifen nur dann vor, wenn eine schwerwiegende Form der Erkrankung vorliegt und/oder die Therapie mit Biologicals nicht ausreichend zur Symptomlinderung beiträgt. Zur Primärindikation kann auch das Vorliegen einer Obstruktion oder die Abszessformation führen. Der Entschluss zur Operation kann also entweder elektiv oder notfallmäßig erfolgen. Grundsätzlich kann man den Morbus Crohn in der klinischen Präsentation in 2 Typen unterscheiden: In den aggressiveren, penetrierenden Typ, der mit Fistelbildung, Konglomerattumor oder akuter bzw. subakuter Perforation einhergeht. Oder aber den nicht-penetrierenden Phänotyp, der jedoch auch zum Darmverschluss führen kann. (111) Symptome, die ein sofortiges chirurgisches Eingreifen notwendig machen können, sind das akute Abdomen, beispielsweise verursacht durch eine Peritonitis wegen penetrierender Ileitis, ein Ileus mit oder ohne Konglomerattumor und eine drohende Sepsis durch Fistulierung und Abszesse. In der Praxis gibt es noch viele weitere Gründe, die eine Operationsindikation darstellen. Hierzu zählen beispielsweise die unerwünschten Nebenwirkungen auf Medikamente, schwere Blutungen und dysplastische Veränderungen. (112)

In der aktualisierten Leitlinie aus dem Jahr 2014 zur Behandlung des Morbus Crohn finden sich im Abschnitt „Chirurgie“ relativ vage Aussagen zu harten Operationsindikationen. Am häufigsten müssen Crohn Patienten wegen „Therapierefraktärität“ und aufgrund einer „schweren“ Form der Erkrankung operiert werden. Diese Begriffe sind jedoch unscharf definiert und führen deshalb zu einer breiten Interpretationsmöglichkeit. So warnt die Leitlinie vor einer Verzögerung dringend indizierter chirurgischer Maßnahmen bei „komplexer Erkrankung“. Hier soll der Chirurg „frühzeitig“ hinzugezogen werden, ohne dass genaue Symptome oder Indikationen benannt werden. „Bei isoliertem Ileozökalbefall mit höherer Krankheitsaktivität sollte der Patient über die primäre Operation als Alternative zur konservativen Therapie aufgeklärt wer-

den.“ In Bezug auf den penetrierenden Phänotyp formuliert die deutsche Leitlinie keine klaren Therapieverfahren. Allein bei einem größeren intraabdominellen Abszess wird frühzeitig zur interventionellen oder chirurgischen Drainagebehandlung geraten, da diese gehäuft vital bedrohlich verlaufen. Fisteln jeglicher Art werden lediglich im Zusammenhang mit einem schlechteren Outcome eines konservativen Therapieversuchs erwähnt. Auch auf die Behandlung eines Konglomerattumors wird nicht eingegangen. (94) Da jedoch alle drei Manifestationen - der Abszess, Fisteln und der Konglomerattumor - zum penetrierenden Phänotyp der Erkrankung gehören wäre ein einheitliches Vorgehen sinnvoll und logisch, zumal diese häufig ineinander übergehen. Wenn ein vorliegender intraabdomineller Abszess antibiotisch behandelt wird, liegt im Verlauf häufig „nur noch“ ein Konglomerattumor vor. Oder es hat sich bei genauerem Hinsehen beispielsweise eine Fistel vom Ileum zum Sigma gebildet.

Die Hauptindikation für ein chirurgisches Eingreifen ist in Studien die Stenose (58%) und Fisteln (38%). In anderen Arbeiten findet man als häufigste Operationsindikationen ebenfalls die Stenose (57%) und an zweiter Stelle dann die Fisteln (12%) und intrabdominelle Abszesse (7%). (113) Allerdings werden häufig die Konglomerattumorbedingten-Stenosen einfach als „Stenosen“ dokumentiert, was laut Montreal Klassifikation nicht korrekt ist. Daher ergibt sich eine Diskrepanz zwischen dem Anteil der Patienten, welche wegen „Stenose“ operiert werden in unserer Arbeit und in vielen Publikationen.

1.6.3.3 Ileozökalresektion

Die Ileozökalresektion stellt den häufigsten operativen Eingriff bei Crohn-Patienten dar. Dies rührt daher, dass die meisten Patienten einen ileozökalen Befall aufweisen und in dieser Lokalisation, im Gegensatz zum Kolonbefall, viel häufiger stenosierende und penetrierende Komplikationen auftreten. (114) Den stärksten Einfluss auf die Operationswahrscheinlichkeit hat die Lokalisation der Erkrankung zum Diagnosezeitpunkt. (115) Etwa 80% der Patienten mit terminaler Ileitis müssen sich letztendlich einer Ileozökalresektion unterziehen. (116) In selbiger Studiengruppe wurden 54% der Operierten mit dem Phänotyp B3 klassifiziert. In einer Kohorten Studie aus dem Jahr 2000 wurden 907 Patienten mit *primärer* Ileozökalresektion untersucht. Die Resektionsrate betrug 61%, 77% und 83% ein, 5 und 10 Jahre nach der Erstdiagnose. (117)

In einer anderen Analyse von 500 Eingriffen handelte es sich bei 225 Fällen um eine ileokolische Krankheitslokalisation. Das sind in diesem Fall 45%. Bei 44% der Eingriffe in diesem Patientenkollektiv wurde die OP-Indikation aufgrund von Fisteln und Abszessen gestellt. Die ileale Krankheitslokalisationen (L1) ist also mit einem erhöhten Risiko für Eingriffe wie intestinale Resektionen, Strikturoplastik und Abszessdrainagen vergesellschaftet. (118) Zudem muss erwähnt werden, dass die chirurgische Rezidivrate nach Ileozökalresektionen sehr hoch ist. Sie beträgt nach 20 Jahren ca. 50%. (119) Die Rezidivrate bleibt von der Wahl der ersten Operationsmethode - offen oder laparoskopisch - dabei unbeeinflusst. (120)

Die Operation kann offen oder laparoskopisch durchgeführt werden. Bei der offenen Variante wird mit einem Bauchschnitt in der Mittellinie unterhalb des Nabels begonnen. Eventuell vorkommende Verwachsungen werden gelöst, das rechte Hemikolon wird ausreichend mobilisiert und der gesamte verbleibende Darm wird systematisch untersucht. Etwaige Fisteln, Konglomerattumore oder Stenosen werden identifiziert. Im Anschluss werden, je nach Befall, die ca. letzten 20 cm des terminalen Ileums mit der Ileozökalklappe und dem anhängenden Zökum und eventuell noch vorhandenem Appendix markiert, vom Mesenterium gelöst und schließlich abgesetzt. Nun werden die beiden verbleibenden Darmenden anastomosiert. Dies erfolgt üblicherweise in der Seit-zu-Seit-Technik, entweder durch eine Handnaht oder mittels Stapler. (121) Alternativ zur Anastomose kann ein temporäres oder permanentes Ileostoma angelegt werden. Die Wahl zwischen den beiden Strategien stellt das Thema der vorliegenden Arbeit dar.

1.6.3.4 Operation nach Hartmann

Dieses Operationsverfahren ist nach dem Pariser Chirurgen Henri Hartmann (1860-1925) benannt. Er beschrieb ursprünglich eine Resektion des Colon sigmoideum wegen eines obstruierenden Karzinoms, bei der die Darmkontinuität vorerst nicht wiederhergestellt wurde. Nach dem Absetzen der Darmschlinge wird der zuführende Schenkel aus der Bauchdecke ausgeleitet (Stoma) und der abführende Schenkel (sogenannter Hartmannstumpf) wird mittels Naht blind verschlossen. So entsteht ein endständiges Kolostoma, welches klassischerweise später in einer zweiten Operation zurückverlagert werden kann. Für diese Methode kann man sich auch bei anstehender Kolektomie entschließen, bei der primär keine ileorektale Anastomosierung

erfolgen soll. Indikationen sind zum Beispiel eine fulminante Kolitis, Proktitis oder massives perianales Fistelleiden. So kann eine Proktokolektomie u.U. umgangen werden. Außerdem gibt es Situationen, in denen eine primäre Anastomose verhindert werden soll, da diese mit einem zu hohen Risiko für Insuffizienzen behaftet ist. (122)

Das Prinzip der Hartmannoperation kann auch auf die proximaleren Darmabschnitte übertragen werden, man spricht dann (formal nicht ganz korrekt) von einem „hohen Hartmann“ oder von einer Diskontinuitätsresektion. In vorliegender Arbeit geht es vor allem um die Option der diskontinuierlichen Resektion im Ileozökalbereich.

1.6.3.5 Operative Strategien bei penetrierendem Crohn

In der aktualisierten deutschen Leitlinie wird formuliert, dass bei Vorliegen eines kurzstreckigen Ileozökalbefalls (L3) und penetrierenden Komplikationen (B3) ein operatives Eingreifen indiziert sein kann, da der Einsatz von Immunsuppressiva mit einem hohen Risiko und vergleichsweise geringem Nutzen einhergeht, während man bei der Crohn-Colitis (L2) und dem Befall des oberen Gastrointestinaltraktes (L4) eher den Einsatz von Antikörpern favorisiert. Kontrollierte Studien zu diesem Thema fehlen jedoch nach wie vor. (94) Bei Ileozökalresektionen wurden die operativen Maßnahmen in den letzten Jahren immer mehr in Richtung der laparoskopischen Strategien modifiziert. Diese bieten den Vorteil von kürzeren Liegezeiten, besserem kosmetischen Ergebnissen, geringeren Wundinfektionsraten und einer kürzeren Dauer bis zur Wiederaufnahme der Darmfunktion bei gleichbleibender Morbidität und Mortalität. (123) Die Konversionsrate zu offener Operation betrug in einer Metaanalyse 6,8%. (124) In einer prospektiven Studie mit 69 Patienten, die sich einer laparoskopischen primären Ileozökalresektion unterzogen, wurden bestehende intraabdominelle Abszesse oder Fisteln als unabhängige Risikofaktoren für eine Konversion beschrieben. Hier betrug die Konversionsrate 30%. (125) In einer weiteren prospektiven Studie mit 124 laparoskopischen Ileozökalresektionen wurden die Konversionsraten zwischen der Gruppe mit komplexem Verlauf und denen ohne Fisteln, Abszessen und rezidivierenden Verläufen gegenübergestellt. Patienten der ersten Gruppe litten in 43% unter Fisteln, in 30% lag ein Abszess vor und 27% litten unter einem rezidivierenden Crohn. Hier betrug die Konversionsrate 37% versus 14% in der Vergleichsgruppe. Zudem war die Operationsdauer in der ersten Gruppe deutlich länger. 39% in Gruppe 1 bekamen ein Stoma versus 9% in Gruppe 2. (126) Dies spricht für komplexere

Operationsverfahren und längere Eingriffe bei penetrierendem Phänotyp B3. Auch in einer weiteren Studie konnte der fistulierende Crohn als Risikofaktor für die Konversion von einer laparoskopischen zu einer offenen Operation gezeigt werden. (127)

In einer chinesischen Studie wurden 205 Crohn Patienten auf Risikofaktoren überprüft, operiert werden zu müssen. Stenosierender, penetrierender Phänotyp und Rauchgewohnheiten waren Risikofaktoren für Darmresektionen. (128) Auch in einer norwegische prospektive Studie wurde der stenosierende und penetrierende Phänotyp als Risikofaktor für operationswürdige Komplikationen identifiziert. Zudem wurde die Lokalisation der Erkrankung im terminalen Ileum ebenfalls als prädiktiver Faktor für operative Eingriffe genannt. (129)

Etwa 10-20% aller Crohn-Patienten entwickeln im Verlauf der Erkrankung einen spontanen abdominellen Abszess. Diese können prinzipiell in jedem Segment des Darmes auftreten. Am häufigsten sind sie jedoch im ileozökalen Bereich. Diese wurden ursprünglich mittels Laparotomie und externen Drainage behandelt. Oft muss das betroffene Darmsegment reseziert werden. Alternativ kommt heute eine präoperative perkutane Drainage zur Therapie dieser Abszesse in Frage. Unklar bleibt, ob diese Maßnahme als definitive Behandlungsmethode ausreicht, oder nur als überbrückende Maßnahme bis zur definitiven operativen Therapie unter verbesserten Bedingungen genutzt werden kann. Die Folge der initialen Abszessdrainagen bleibt naturgemäß die Detektion von Fisteln. (130) Kleinere Abszesse sollen präoperativ antibiotisch behandelt werden. Größere > 5cm sollen interventionell drainiert werden, falls möglich. In Deutschland wird empfohlen, nach eventuell primärer interventioneller Drainage die Operationsindikation „zeitnah zu überprüfen“, da ca. 50% der Patienten im Verlauf ein Abszessrezidiv entwickelt. (131)

Fisteln stellen generell keine absolute Operationsindikation dar. Insbesondere nicht, wenn diese asymptomatisch bleiben. Bei symptomatischen Fisteln sollte jedoch laut Leitlinien früh über eine chirurgische Sanierung nachgedacht werden. Enterovesikale Fisteln, sowie blind endende retroperitoneale Fisteln und hohe Fisteln mit funktionellem Kurzdarmsyndrom (z.B. gastrokologisch) müssen laut deutscher Leitlinie immer operiert werden. Auch enterokutane Fisteln mit starker Sekretion stellen eine absolute Operationsindikation dar. Außerdem hängt die operative Strategie bei Fisteln entscheidend vom Ursprung des Fistelausgangs ab. Handelt es sich um eine sogenannte „Einschlussfistel“, also um die Mündung in einem nicht Morbus-Crohn befallenen

Darmsegment, so kann diese nur ausgeschnitten und der betroffene Abschnitt ggf. verschlossen werden. Der Ursprungsort der Fistel, also das entzündete Darmsegment, muss dagegen reseziert werden. (132)

Die Mortalitätsrate bei Crohn-Patienten ist insgesamt gering. Dennoch kommen Todesfälle vor, insbesondere nach septischen Operationskomplikationen. Norgard und Kollegen berichten in ihrer Studie über eine besonders hohe Mortalitätsrate von 2,4%. Das Patientenkollektiv bestand hier aus 2293 Crohn Patienten in Dänemark, die zwischen 2000-2010 operiert wurden. 55 von 62 Todesfällen traten innerhalb von 30 Tagen postoperativ auf. 7 weitere starben innerhalb von 60 Tagen nach dem Eingriff. Die genauen Todesursachen gehen aus der Studie jedoch nicht hervor. (133)

1.6.3.6 Verschiedene Stoma Formen

Generell lässt sich die Anlage eines Enterostomas in temporäre oder dauerhafte (permanente) Formen unterscheiden. Des Weiteren bestehen Unterschiede in der Art des Stomas hinsichtlich der Lokalisation, beispielsweise lässt sich das Kolostoma vom Ileostoma unterscheiden. Zusätzlich gibt es spezielle Arten, wie die Loop- oder Split-Stomata. In den meisten Studien ist die Anzahl der Befragten in der Gruppe der Kolostomaträger am größten, da diese meist als Resultat eines Kolonkarzinoms zu Stomaträgern werden. Die Häufigkeit der Kolostoma Patienten erklärt sich somit aus der Prävalenz dieser häufigen Krebserkrankung.

Es gibt drei wichtige Gründe, bei einem M. Crohn Patienten ein Stoma anzulegen: 1) zur Behandlung der perianalen Fisteln – sowohl permanent als auch temporär vor komplexen perianalen Fisteloperationen 2) als Behandlung postoperativer Anastomosenkomplikationen 3) primär zur Vermeidung von postoperativen Komplikationen. Die letzte Gruppe stellt das Thema der vorliegenden Arbeit dar.

1.6.3.6.1 Endständiges Ileostoma

Das Ileostoma sollte spannungsfrei und ohne Torsion des Darmabschnitts angelegt werden. Die endständige Stomaanlage bedingt eine komplette Durchtrennung des Dünndarms. Der zuführende Schenkel wird durch die Bauchdecke ausgeleitet. Der abführende Darmabschnitt wird – je nach klinischer Konstellation - entweder komplett entfernt oder teilweise reseziert und blind verschlossen. In unserer Studie erfolgte

mehrfach die Ileozökalresektion mit Anlage eines temporären, endständigen Ileostomas und dem Blindverschluss des Kolon ascendens. Dies bezeichnet man – nicht ganz korrekt, jedoch für die meisten Chirurgen in Deutschland verständlich - als sogenannte Hartmann-Situation (mit dem Verschluss des „Hartmann-Stumpfes“) oder als „hohen Hartman“. Nach Rekonvaleszenz des Patienten kann dann die Anlage der ileokolischen Anastomose in einem zweiten Eingriff durchgeführt werden.

Präoperativ sollte im Optimalfall die Anzeichnung der zukünftigen Stoma-Ausleitung erfolgen. Dies geschieht entweder durch den Operateur selbst oder eine erfahrene Stoma-Schwester. Die Probemarkierung sollte möglichst am sitzenden oder liegenden Patienten durchgeführt werden (**Abb. 2 und 3**). Das Areal ist möglichst frei von Falten, Narben oder Knochenvorsprüngen. Im Falle eines endständigen Ileostomas befindet sich die Öffnung im Bereich des Musculus rectus abdominis etwas unterhalb des Nabels. Die Position wird mittels Lagewechsel (Stehen, Bücken) und Bewegung des Betroffenen überprüft. Dabei sollte diese stets gut einsehbar und erreichbar bleiben. Zudem muss diese auch mit dem Sitz von Kleidung und Gürtel vereinbar sein. Die präoperative Stomamarkierung ist unmittelbar mit der postoperativen Lebensqualität verknüpft. (siehe dort)

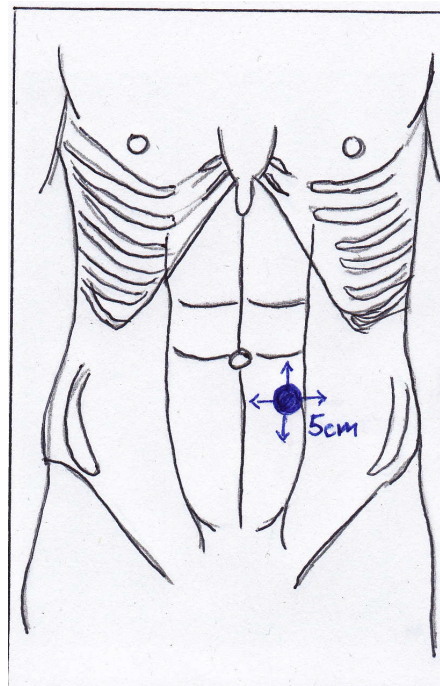


Abbildung 2: Typische Stomalokalisation



Abbildung 3: Präoperative Stomamarkierung

In der Literatur findet man häufig die Empfehlung, das Stoma ca. 10 mm über dem Hautniveau anzulegen, damit ein optimales Ergebnis ermöglicht werden kann. (134). Heutzutage wird jedoch speziell für Ileostomata eher 2,5 cm Höhe empfohlen. (135) Eine Studie berichtete nämlich über eine erhöhte Rate an Leckagen und Hautirritationen, wenn das Stoma <20mm über dem Hautniveau lag. Dies galt sowohl für Loop-, als auch für endständige Ileostomata. (136) Diese Notwendigkeit bei Ileostoma-Anlage resultiert aus der viel aggressiveren Stuhl-Zusammensetzung mit proteolytischen Enzymen.

1.6.3.6.2 Doppelläufiges (Loop-) Ileostoma

Ein Loop-Ileostoma wird entweder als protektive Maßnahme proximal der Insuffizienz-gefährdeten Anastomosen angelegt (typisches Beispiel: Rektumresektion bei Karzinom) oder bei schweren perianalen Läsionen, wie z.B. perianalen Crohn-Fisteln. Im letzteren Fall kann das Stoma sowohl bis zum Abklingen schwerer Entzündung als auch als protektive Maßnahme vor komplexen Operationen an perianalen Fisteln angelegt werden. Vor allem vor perianalen Fistelverschlussoperationen, wie z.B. Gracilis-Plastik, wird häufig ein protektives Loop-Ileostoma angelegt. (137, 138) Das protektive, doppelläufige Ileostoma wird dann meist ca. 20cm proximal der Bauhin

Klappe angelegt. Der Hauptvorteil des Loop-Ileostomas ist die Einfachheit der Rückverlagerung, was das Loop-Ileostoma zu einer optimalen temporären Maßnahme macht. Der Nachteil ist jedoch der mögliche Stuhlüberlauf in den abführenden Schenkel.

1.6.3.6.3 Split-Stoma

Bei der Anlage eines Split-Stomas wird der befallene Darmabschnitt in gleicher Weise reseziert. Im Gegensatz zum endständigen Ileostoma werden hier jedoch sowohl der zuführende als auch der abführende Schenkel ausgeleitet. Die beiden unterschiedlichen Darmenden werden somit an einer Stelle endständig platziert. Zuerst wird jedoch die Hinterwand der zukünftigen Anastomose aus beiden verbleibenden Darmabschnitten angelegt, d.h. vernäht. Das Split-Stoma ist folglich eine Art doppel-läufiges (Loop-) Stoma, welches jedoch nicht aus einer Darmschlinge, sondern durch das stückhafte Vernähen von zwei verschiedenen Darmschlingen geschaffen wird. Der Vorteil eines Split- (wird auch als Anastomosienstoma bezeichnet) Stomas ist die Möglichkeit, die Rückverlagerung ohne Laparotomie, d.h. direkt durch den Stomakanal durchzuführen. Der Nachteil dagegen, ist die schlechtere Stomaqualität.

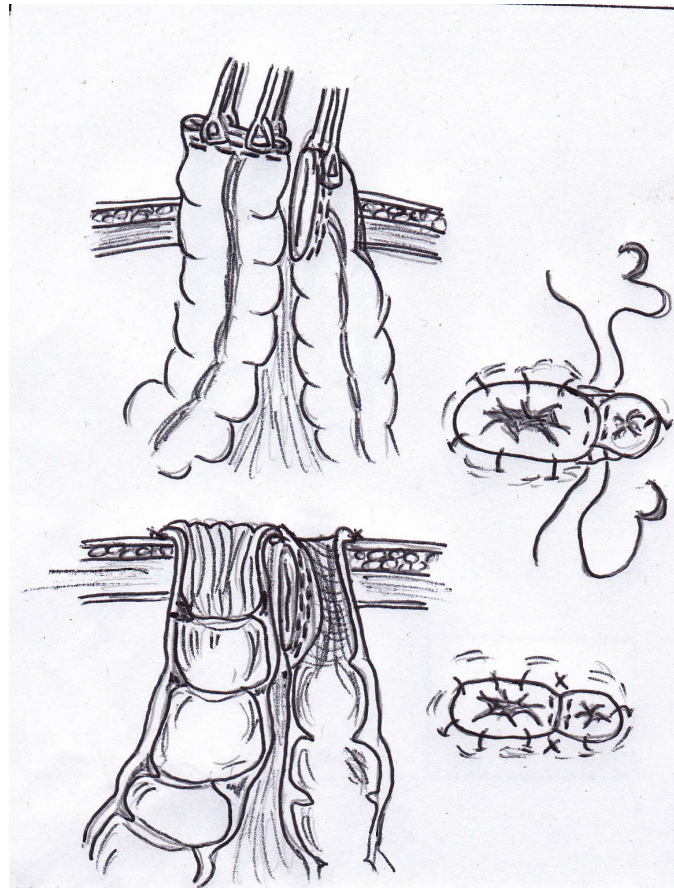


Abbildung 4: Anlage eines Split-(Kolo)Stomas gemäß (139)

1.6.3.6.4 Kolostoma

Der Vollständigkeit halber soll hier kurz auch auf Dickdarm-Stomata eingegangen werden. Die Indikationen zur Kolostoma-Anlage sind sehr verschieden und reichen von Obstruktion bei Tumor bis hin zur Darmperforation bei Divertikulitis. Bei den Kolostomata kann zwischen Ascendostoma, Transversostoma, Descendostoma und Sigmoidostoma unterschieden werden. Auch hier gibt es die endständigen und doppelläufigen Formen. Die Anlage erfolgt in ähnlicher Weise wie das Vorgehen bei Ileostomata. Der wichtigste Vorteil des Kolostomas sind die deutlich geringeren Flüssigkeitsverluste. Auch ist die Stuhlzusammensetzung deutlich weniger aggressiv als im Dünndarm, so dass es wesentlich seltener zu Hautkomplikationen kommt. Auch ist die Stuhlmenge geringer, so dass insgesamt die Stomaversorgung und die Lebensqualität besser als mit Ileostoma sind. Bei M. Crohn Patienten ist jedoch eine Kolostomaanlage z.B. nach (Prokto-)kolektomien oft nicht möglich.

2. Patienten und Methoden

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von 2000- 2013 an zwei verschiedenen Kliniken - Universitätsklinikum Regensburg und Marienhospital Gelsenkirchen – wegen des L1B3 Phänotyps, also wegen penetrierender Ileitis, operiert wurden.

Entsprechend der Montreal-Klassifikation (73) bedeutet die L1-Lokalisation den ausschließlichen Befall des terminalen Ileums. Wir haben Patienten mit L3-Befall (Ileitis+ Colitis) ausgeschlossen, damit eine homogene Studienpopulation erreicht wird. Bei Patienten mit dem L3 Befall wird die langfristige Prognose durch den Colon-Befall und die häufige perianale Fistelung maßgeblich mitbestimmt, was die Bewertung der Langzeitergebnisse der aktuellen Studie erschweren würde. Wenn Dickdarmanteile in den Konglomerattumoren fixiert wurden, wurde diese Situation in der Studie nicht als L3 bezeichnet. In solchen Fällen sind die Dickdarmanteile lediglich der Penetrationsstelle adhärent, ähnlich der Harnblase bei enterovesikalen Fistel. Eine eigenständige Kolitis liegt dabei nicht vor. Somit wurden z.B. auch Patienten mit ileosigmoidalen und ileorektalen Fisteln stets als L1 und nicht als L3 klassifiziert.

Eine penetrierende Entzündung wurde entsprechend der Montrealklassifikation als Vorhandensein eines intraabdominellen Abszess, einer intraabdominellen Fistel und/oder eine Konglomerattumors (*inflammatory mass*) definiert. Eine gleichzeitige Stenose veränderte die B-Kategorie nicht – so wie das auch in der Montreal-Klassifikation vorgesehen wird. Der Einschluss der Patienten erfolgte anhand des intraoperativen Befundes, da präoperativ häufig von einer Stenose ausgegangen wurde (B2), was sich jedoch intraoperativ dann als Konglomerattumor/Fistelung zeigte (also B3). Das alleinige Vorliegen von perianalen Fisteln wird nicht als penetrierendes Befallsmuster gewertet (entsprechend der Montrealklassifikation).

Die Daten wurden aus den Patientenakten, insbesondere den Operationsberichten, den histopathologischen Befunden und den Entlassbriefen gewonnen. Über die internistischen Briefe der Darmsprechstunde, die den Patienten im 6-monatigen Intervall einbestellten, gewannen wir die Informationen zum Follow-up. Lagen diese Briefe nicht vor, wurden die Patienten oder deren Hausärzte telefonisch kontaktiert und zu ihrer Krankengeschichte und dem postoperativen Verlauf befragt.

Unter dem Begriff „chirurgisches Rezidiv“ wird eine erneute Darmresektion wegen Morbus Crohn bedingter Komplikationen verstanden. Für die Bewertung der Daten wurde darüber hinaus der Begriff des „ileokolischen chirurgischen Rezidivs“ eingeführt, die als erneute ileokolische Resektion wegen M. Crohn-Komplikationen definiert wurde. Somit sollte die spezifische Problematik des L1B3 Phänotyps – also das Anastomosenrezidiv – von unspezifischen Indikationen (z.B. Dünndarmresektionen im Rahmen von Adhäsiole) unterschieden werden.

Das Ziel der Arbeit war es, die kurz- und die langfristigen Ergebnisse der ein- und zweizeitigen ileokolischen Resektion zu untersuchen. Als **einzeitige ileokolische Resektion** wurde die Resektion des ileokolischen Übergangs mit primärer ileokolischen Anastomose definiert. Als **primäre zweizeitige ileokolische Resektion** wurde eine ileokolische Resektion mit Schaffung einer Diskontinuitätssituation – endständiges Ileostoma und Blindverschluss des Kolons – definiert. Ein Split-Stoma wurde nicht angelegt. Während der Auswertung wird außerdem eine Untergruppe der einzeitig operierten Patienten hervorgehoben – **sekundär zweizeitige ileokolische Resektion**. Die letztere bestand aus Patienten, welche im Rahmen der primären Operation anastomosiert wurden, wegen postoperativer Komplikationen jedoch im Rahmen eines Revisionseingriffes ein endständiges Ileostoma erhielten. Damit wurde die gleiche anatomische Situation geschaffen, wie bei Patienten in der primären zweizeitigen Gruppe. Bei allen Patienten, die (primär oder sekundär) zweizeitig operiert wurden, wurde die Stomarückverlagerung nach vollständiger Rekonvaleszenz angestrebt.

Für die Entscheidung für die eine oder andere Variante der Operation gab es keine formalen Kriterien. Der Entschluss erfolgte durch den behandelnden Chirurgen entweder prä- oder intraoperativ basierend auf dem vermutlichen Risiko der postoperativen Anastomosenkomplikationen. Vorgaben zum zeitlichen Intervall bis zum Wiederanschluss bestanden ebenfalls nicht. Die Stomarückverlagerung sollte stets nach vollständiger Rekonvaleszenz des Patienten erfolgen, jedoch frühestens nach 2 Monaten. Früher als nach 2 Monaten wurde nicht operiert, da stärkere postoperative Adhäsionen erwartet wurden.

Die „Dauer der therapierefraktären Symptome“ bezeichnete das Intervall vom Auftreten der therapierefraktären Symptome bis zur Operation – typischerweise Schmerzen im rechten Unterbauch. Diese Variable wurde eingeführt, um die Dauer des Vorhandenseins des penetrierenden Befallsmusters abzuschätzen. In vielen Fällen war

eine radiologische Erstdokumentation der penetrierenden Komplikation (z.B. der erste Nachweis eines intraabdominellen Abszesses) als objektivierbarer Zeitpunkt des Auftretens des penetrierenden Phänotyps hilfreich. Diese Variable ist also nicht mit der Variable „Dauer der Erkrankung“ zu verwechseln.

Der Begriff „intraabdominelle septische Komplikationen“ (IASK) wurde definiert als Auftreten postoperativer:

- Anastomoseninsuffizienz
- intraabdominelle Abszesse
- Peritonitis
- Intraabdominelle Fisteln
- Stumpfleckagen der sogenannten „Hartmannstümpfe“
- Iatrogene Darmläsionen sowie
- Leckagen an übernähten Sekundärläsionen in anderen Hohlorganen

Statistik

Für die univariate Analyse kategorischer Variablen wurde ein exakter Test nach Fisher verwendet. Die Variablen, die in der univariaten Analyse einen statistisch signifikanten Einfluss auf das Therapieergebnis hatten, wurden in eine multivariate logistische Regressionsanalyse eingeschlossen. Eine schrittweise rückwärtige Elimination wurde durchgeführt. Die kumulative Häufigkeit der chirurgischen Rezidivrate über die Zeit seit der Operation wurde nach der Methode von Kaplan und Meier berechnet. Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels eines log-rank Test berechnet. Variablen, welche in der univariaten Analyse ein Signifikanzniveau von $<0,02$ erreichten, wurden in ein multivariates Cox proportional Hazard Modell eingeschlossen. Auch hier wurde die schrittweise rückwärtige Elimination durchgeführt. Die kontinuierlichen Variablen wurden mittels Mann-Whitney Tests verglichen, wenn diese nicht normal verteilt waren und mit einem Student-t-Test falls sie normal verteilt waren.

3. Fragestellung

3.1 Analyse der postoperativen Morbidität und Mortalität bei Patienten die sich einer ileokolischen Resektion wegen penetrierender Ileitis unterzogen

3.2 Analyse der Risikofaktoren für die Entwicklung der postoperativen intraabdominellen septischen Komplikationen

3.3 Erfassen der Daten zur Wiederherstellung der Darmpassage

3.4 Analyse der Rezidivrate, der ileokolischen chirurgischen Rezidivrate und Risikofaktoren, welche die Inzidenz der Rezidive beeinflussten

3.5 Vergleich der zwei Strategien: Einzeitige vs. Zweizeitige ileokolische Resektion in Bezug auf postoperative IASK Rate und chirurgisches Rezidiv

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv und Demographie

Insgesamt wurden zwischen 2000 und 2013 418 Darmresektionen wegen Morbus Crohn durchgeführt. Davon wurden 208 ileokolische Resektionen bei 190 Patienten (103 männlich, 87 weiblich) mit penetrierender Ileitis durchgeführt. Die Operierten waren zum Zeitpunkt des Eingriffs im Schnitt 36 Jahre alt (Spannbreite 11-76 Jahre).

4.2 Voroperationen

In 72 Fällen (35%) hatten die Betroffenen mindestens eine vorausgegangene Darmresektion erhalten. 39 von diesen 72 Fällen waren einmal voroperiert, 20 zwei Mal und 10 drei Mal. Jeweils ein Patient war vorher schon vier-, fünf und sechs Mal reseziert worden. Im Median betrug das Zeitintervall zwischen dem erfassten Eingriff und der letzten Voroperation 60,5 Monate (Spannbreite 1 bis 443 Monate). Bei 22 der 72 Voroperierten wurde innerhalb 24 Monaten nach der letzten Operation erneut eine Operationsindikation gestellt.

4.3 Anamnesedaten

Bei 166 von 190 Patienten konnte eine Familienanamnese erhoben werden. 28 Betroffene gaben eine positive Familienanamnese an (17%).

172 Personen machten Angaben zum Vorliegen von extraintestinalen Manifestationen. Ein Drittel der Patienten litt laut eigenen Angaben an extraintestinalen Symptomen. Bei einem Patienten wurden ein Morbus Bechterew diagnostiziert, 5 Personen gaben eine Psoriasis an.

Perianalen Befall in Form von Fisteln hatten 52 von 184 Patienten (28%) mit vorhandener Information.

44% der Patienten waren zum Operationszeitpunkt Raucher (79 von 178 mit Daten). 44% der Patienten waren zumindest einmal während des Erfassungszeitraums Stomaträger (84 von 190).

4.4 Krankheitslokalisation

Ein zusätzlicher Befall proximal des terminalen Ileums war bei 6% (n=11) nachweisbar.

4.5 Medikamenteneinnahme präoperativ

Bei den Angaben zur Medikation beschränkten wir unsere Erfassung auf die Crohn-spezifische Therapie. Alle anderen Wirkstoffe wurden nicht festgehalten.

In 51 Fällen, also bei einem Viertel der Eingriffe, wurde präoperativ Budenosid verabreicht.

Systemische Steroide bekam sogar fast die Hälfte der Patienten, nämlich 49,5% (n=101). Davon jedoch nur in einem Fall eine Dosierung, die höher als 20mg pro Tag war. Methotrexat nahmen 5 Patienten zum Zeitpunkt der Operation ein (2,4%). 39 Patienten erhielten präoperativ Azathioprin (19%). Anti-Tumor-Nekrose-Faktor- α -Hemmer wie Infliximab und Adalimumab erhielten 6 (3%) Patienten, wobei lediglich die Patienten erfasst wurden, welche einen TNF- α -Hemmer während des letzten präoperativen Monats eingenommen haben.

4.6 Operationsvariablen

28 von 208 Darmresektionen (13,5%) wurden notfallmäßig durchgeführt.

Insgesamt wiesen 83 Patienten (40%) zum Zeitpunkt der OP intraabdominelle Abszesse auf. Davon wurden 30 präoperativ mit einer Drainage entlastet (36%). Eine Peritonitis zum Zeitpunkt der Operation konnte bei 9 Patienten festgestellt werden, eine enterokutane Fistel bei 29 Patienten (14%), eine enterovesikale bei 8 Patienten (4%) und eine enterovaginale bei einer Patientin.

18 Eingriffe wurden laparoskopisch durchgeführt, 6 davon (33%) mussten im Operationsverlauf zum offenen Vorgehen konvertiert werden.

Eine **einzeitige ileokolische Resektion** wurde in 163 Fällen und eine **primär zweizeitige** in 45 Fällen durchgeführt. In den ersten fünf Jahren des Beobachtungszeitraumes wurde 1% der Eingriffe primär zweizeitig durchgeführt. Zwischen 2006 und 2009 waren es schon 26% und von 2011-2013 sogar bereits 60% ($p < 0,0001$).

Die durchschnittliche Resektatlänge betrug 27cm (Spannbreite 6cm bis 80cm).

Der durchschnittliche postoperative stationäre Aufenthalt betrug 13 Tage (median 10, Spannweite 4-90 Tage). 35 Patienten (17%) wurden postoperativ für mindestens eine Nacht auf der Intensivstation überwacht.

4.7 Postoperative Komplikationen

Nach 75 Resektionen (36%) traten postoperative Komplikationen auf. Intraabdominelle septische Komplikationen (**IASK**) traten bei **57 (27%)** auf. Vier Patienten (1,9%) starben an den Folgen der IASK. Zwischen 2000-2005 betrug die IASK-Rate insgesamt 23%, in den folgenden fünf Jahren dann 34% und bis 2013 dann wieder 23%.

Die postoperative IASK Rate nach dem ersten Eingriff betrug in der Gruppe der einzzeitig Operierten 33% (54/163) und in der Gruppe der primär zweizeitig Operierten 7% (3/45), $p < 0,0001$.

51 von 54 IASKs der einzzeitig Operierten waren Anastomosenkomplikationen (Anastomoseninsuffizienz, anastomosennaher Abszess, anastomosennahe Peritonitis, Anastomosenfistel). In drei Fällen lagen andere IASK vor: Dünndarmläsion während der Adhäsiolyse, in einem anderen Fall wurde die sekundäre Fistel zum Sigma übersehen und bei dem dritten Betroffenen entwickelte sich eine Leckage im Rektumstumpf (bei der letzten Patientin wurde wegen einer ileosigmoidalen Fistel eine Ileozökalresektion und Sigmaresektion nach Hartmann durchgeführt). In der Gruppe der primär zweizeitig operierten Patienten traten folgende IASK auf: Peritonitis ohne erkennbare Ursache (1), Leckage im Bereich der übernähten ileosigmoidalen Fistel (Leckage am Colon sigmoideum) (1) und Dünndarmläsion im Rahmen der Adhäsiolyse (1).

Die *Gesamtkomplikationsrate* unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht (39% bei einzzeitig Operierten und 27% bei primär zweizeitig Operierten, $p=0,16$). Dabei handelte es sich bei den nicht-IASK zum größten Teil um Wundinfektionen. Diese kamen in der Gruppe der einzzeitig Operierten bei 18% und in der Gruppe der primär zweizeitig Operierten in 12% der Patienten vor.

Die univariate Analyse der Faktoren, welche mit der postoperativen IASK-Rate assoziiert waren, ist der Tabelle 1 zu entnehmen. Die Variablen, die mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,2$ mit einem erhöhten Komplikationsrisiko assoziiert waren, wur-

den in die multivariate logistische Regressionsanalyse eingeschlossen. Hier waren folgende Faktoren mit einem erhöhten IASK Risiko assoziiert:

1. Einzeitige Operation: Hazard Ratio 12,4, $p=0,003$
2. Dauer therapierefraktärer Symptome präoperativ >5 Monate: HR 2,9, $p=0,018$
3. Vorliegen von perianalen Fisteln. HR 3,1, $p=0,015$
4. Intestinale Voroperationen. HR 3,1; $p=0,014$

Tabelle 4: Univariate Analyse der Risikofaktoren für die Entwicklung postoperativer intraabdominellen septischen Komplikationen.

Variable	IASK N(%)	p
PräOP Abszess		
Ja	25/83 (30%)	
Nein	32/123 (26%)	0,5
Notfallmäßige OP		
Ja	7/28 (25%)	
Nein	49/179 (27%)	1,0
Alter		
>50 Jahre	8/25 (32%)	
<50 Jahre	49/183 (27%)	0,6
Perianale Fisteln		
Ja	22/59 (37%)	
Nein	33/143 (23%)	0,055
PräOP AZA Einnahme		
Ja	12/39 (31%)	
Nein	45/168 (27%)	0,69
PräOP Budesonid		
Ja	14/51 (27%)	
Nein	43/156 (28%)	1,0
Befall des proximalen Dünndarms		
Ja	5/11 (45%)	
Nein	52/197 (26%)	0,18
Extraintestinale Krankheitsmanifestationen		

Ja	22/65 (34%)	
Nein	30/125 (24%)	0,17
PräOP Hb		
<12 g/dl	20/59 (34%)	
>12 g/dl	32/138 (23%)	0,16
MTX Einnahme		
Ja	4/5 (80%)	
Nein	53/202 (26%)	0,021
Peritonitis		
Ja	5/9 (55%)	
Nein	52/199 (26%)	0,066
Rauchen		
Ja	28/90 (31%)	
Nein	25/105 (24%)	0,26
Resektatlänge		
>25cm	19/86 (22%)	
<25cm	33/111 (30%)	0,26
Geschlecht		
M	27/117 (23%)	
W	30/91 (33%)	0,12
Steroideinnahme		
Ja	28/101 (28%)	
Nein	27/103 (26%)	0,87
TNF Einnahme		
Ja	1/6 (17%)	
Nein	56/202 (28%)	1,0
Zweizeitige Resektion		
Ja	3/45 (7%)	
Nein	54/163 (33%)	<0,0001
Gewichtsverlust >5% des KG		
Ja	26/72 (36%)	
Nein	24/94 (25%)	0,17
Vorresektionen		
Ja	25/72 (35%)	
Nein	32/136 (23%)	0,10
Dauer der therapierefraktären Symptome >5 Monate		
Ja	37/99 (37%)	
Nein	18/93 (19%)	0,007

4.8 Wiederherstellung der Darmkontinuität

Bei 42 von 45 Patienten, die primär zweizeitig operiert worden sind, wurde die Wiederherstellung der Darmpassage durchgeführt. Das Intervall zwischen der Resektion mit Stomaanlage und dem Wiederanschluss variierte zwischen 2,5 bis 14,5 Monaten. Im Median waren es 3,9 Monate nach der primären Operation. Ein Patient lehnte die Rückverlagerung ab, da er sich bereits der fünften ileokolischen Resektion unterzogen hatte. Ein anderer, multimorbider Patient mit Leberzirrhose, Z.n. Apoplex und Endokarditis verstarb 9 Monate nach der Operation als Stomaträger an den Folgen einer Ösophagusvarizenblutung. Im dritten Fall handelte es sich um einen Patienten, der zum Datenerhebungszeitpunkt die Rückverlagerung erwartete, wobei bereits 11 Monate nach der Primäroperation vergangen waren.

Nach den Rückverlagerungsoperationen traten bei fünf Patienten intraabdominelle septische Komplikationen auf (12%). Auch hier konnten wiederum vier davon auf die gesetzte Anastomose zurückgeführt werden. Bei einer Patientin kam es zu einer Leckage aus der Sekundärfistel im Colon sigmoideum, die beim ersten Eingriff nicht erkannt worden war. Drei von diesen fünf Fällen wurden erneut mit der Schaffung einer Diskontinuitätssituation behandelt. Alle drei konnten nach 4-12 Monaten zurückverlagert werden. Hierbei kam es zu keinen erneuten Komplikationen.

Die Summe der IASK-Rate nach der ersten und zweiten Operation bei den primär zweizeitig operierten Patienten betrug demnach 18%.

In der Gruppe der einzeitig Operierten wurden 25 von 54 Patienten mit IASK ebenfalls mittels Anlage eines endständigen Stomas behandelt. Dies bezeichneten wir als **sekundär zweizeitiges Vorgehen**. Auch hier konnte in 24 Fällen die Darmpassage nach median 4 Monaten wiederhergestellt werden (1 Patient war für die Nachsorge nicht erreichbar). Dabei traten in 3 von 24 Fällen postoperativ erneut IASK auf (12%). Diese drei Patienten erhielten erneut einen Anus praeter. Schließlich konnte später einer davon zurückverlagert werden, zwei Betroffene lehnten einen erneuten Eingriff ab. Insgesamt traten also in der Gruppe der primär zweizeitig operierten Patienten 8 IASK nach 87 Operationen auf (9%, 45 primäre Operationen + 42 Rückverlagerungen). In der Gruppe der einzeitig Operierten Patienten traten insgesamt 57 IASK nach 187 Operationen auf (30,1%, 163 primäre Operationen + 24 Rückverlagerungen). Der Unterschied war statistisch signifikant ($p < 0,0001$).

4.9 Nachsorgedaten

Die Erfassung von Nachsorgeinformationen gelang nach 204 von 208 Operationen. Die Dauer des Follow-up's betrug durchschnittlich 54 Monate (Spannbreite 1-170 Monate).

4.9.1 Mortalitätsrate

Während des Studienzeitraumes starben 8 Patienten. 7 davon aus der Gruppe der einzeitig Operierten: 4 erlagen den postoperativen IASK, 2 starben nach IASK in auswärtigen Krankenhäuser. Ein Patient verstarb im Alter von 84 Jahren an anderen Ursachen als Morbus Crohn.

In der Gruppe der primär zweizeitig Operierten erlag der oben erwähnte Patient den Folgen einer Leberzirrhose.

Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht statistisch signifikant. ($p=1,0$; 4,4% vs. 2,2%)

4.9.2 Chirurgisches Rezidiv

Die chirurgische 5-Jahres-Rezidivrate wurde in beiden Gruppen erfasst und betrug jeweils 18% ($p=0,9$).

In der Gruppe der einzeitigen Resektionen waren es demnach 29 Rezidive, davon entfielen 28 auf erneute ileokolische Resektionen (ileokolische chirurgische Rezidivrate 18% nach 5 Jahren). Einmal musste eine Sigmoidektomie durchgeführt werden, da eine persistierende Sekundärfistel vorlag.

In der Gruppe der primär zweizeitig Operierten mussten sich fünf Patienten innerhalb von 5 Jahren erneut Darmresektionen unterziehen. Drei Mal wurde ebenfalls eine Sigmaresektion unternommen - zwei davon aufgrund einer nicht verheilten sekundären Fistel zum Colon sigmoideum und einmal wegen einer Sigmastenose im Bereich der ehemaligen sekundären Fistelöffnung. Bei einem Patienten wurde wegen eines Dünndarmkarzinoms im Verlauf reseziert. In noch einem Fall musste wegen einer enterokutanen Fistel nach Wiederanschlussoperation erneut ileokolisch reseziert

werden (ileokolische chirurgische Rezidivrate 3% nach 5 Jahren, $p=0,055$ im Vergleich zu einzeitig Operierten).

Kombiniert man alle Patienten, die primär oder sekundär zweizeitig reseziert wurden (also alle Patienten, die zu irgendeinem Zeitpunkt ein endständiges Ileostoma getragen hatten) und vergleicht man diese zu den Patienten, die ihre ileokolische Anastomose stets beibehalten hatten, so zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bezüglich der ileokolischen chirurgischen Rezidivrate (2% vs. 21%, $p=0,001$, **Abb. 5**).

Festzuhalten gilt auch, dass 26 von insgesamt 28 ileokolischen Rezidiven penetrierende Komplikationen waren.

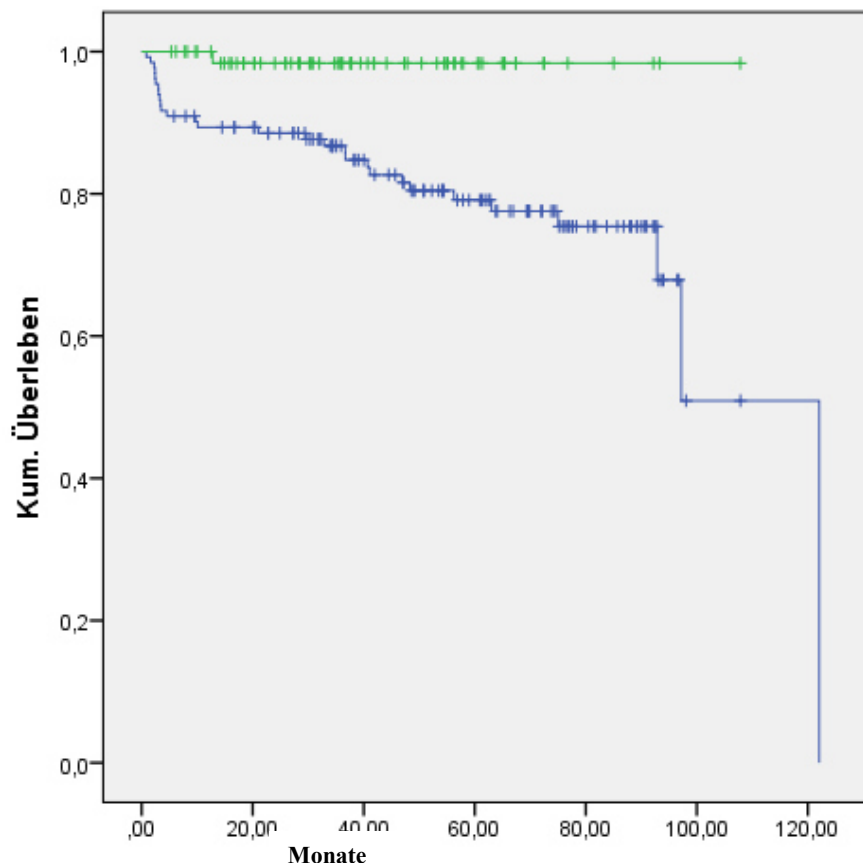


Abbildung 5: Ileokolische chirurgische Rezidivrate in der Gruppe der Patienten, die primär oder sekundär zweizeitig operiert wurden (grün) im Vergleich zu Patienten, deren ileokolischen Anastomosen stets erhalten wurden (blau).

Tabelle 5 zeigt die univariate Analyse der Variablen, die mit ileokolischer Rezidivrate assoziiert waren.

Die multivariate Analyse zeigte, dass folgende Variablen mit einem höheren Risiko assoziiert waren, sich erneuten ileokolischen Resektionen unterziehen zu müssen:

- Vorausgegangene Resektionen: Hazard Ratio 3,7; $p=0,003$
- Postoperative IASK: Hazard Ratio 15,6; $p<0,001$
- Anastomosenerhalt im Gegensatz zum primären oder sekundären zweizeitigen Vorgehen: Hazard Ratio 35,6; $p=0,001$

Tabelle 5: Univariate Analyse der chirurgischen ileokolischen Rezidivrate

Variable	5-Jahres chirurgische ileokolische Rezidivrate	P (log rank Test)
Intraabdomineller Abszess		
Ja	17%	0,11
Nein	14%	
Notfalloperation		
Ja	4%	0,2
Nein	16%	
Alter		
<50	15%	0,98
>50	14%	
Analfisteln		
Ja	22%	0,053
Nein	11%	
Extraintestinale Manifestationen		
Ja	25%	0,01
Nein	9%	
Rauchen		
Ja	22%	0,028
Nein	8%	
Geschlecht		

M	20%	
W	20%	0,09
Primär zweizeitig Operiert		
Ja	3%	
Nein	18%	0,055
Ileokolische Anastomose stets erhalten*		
Ja	21%	
Nein	2%	0,02
Voroperierte Patienten		
Ja	25%	
Nein	11%	0,022
Postoperative IASK		
Ja	32%	
Nein	10%	<0,0001

* - „nein“ entspricht den Patienten, die entweder primär oder sekundär zweizeitig operiert wurden.

4.9.3 Stomaträger

Zum Ende des Follow-up's waren sieben (4,5%) von 154 verbleibenden Patienten in der Gruppe der einzeitig Operierten Stomaträger. In der Gruppe der primär zweizeitig Operierten waren es drei von 44 (7%, $p=0,7$).

5. Diskussion

5.1 Postoperative Morbidität

Die postoperative Morbidität beschreibt die Häufigkeit von Komplikationen. Hierzu zählen unter anderem und vor allem die IASK, die in obigen Abschnitten ausführlich definiert wurden.

Die Inzidenz von postoperativen Komplikationen bei Morbus Crohn unterliegt in der Literatur starken Schwankungen und beträgt je nach Studie 5-30%. (35, 140, 141) Das liegt zum einen an den variierenden Indikationsstellungen, der unterschiedlichen Zusammensetzung der Patientengruppen und in der Häufigkeit der Diskontinuitätsresektion. Zum anderen und insbesondere liegt dies an den distinguierenden Definitionen der postoperativen Morbidität. Hier muss zwischen infektiösen, extraabdominellen Komplikationen (wie z.B. Pneumonie, Wundinfektion, Gefäßkatheter-assoziierte Infektionen, Harnwegsinfekt oder Ileus etc.), und den nicht-septischen Komplikationen (z.B. Nachblutung) auf der einen Seite und den intraabdominellen septischen Komplikationen (IASK) auf der anderen Seite unterschieden werden. Dies lässt die Einteilung in nicht-spezifische und operations- bzw. krankheitsspezifische Komplikationen zu.

Wir beschäftigten uns in unserer Untersuchung ausschließlich mit den intraabdominellen septischen Komplikationen. Der Grund hierfür ist, dass die IASK zu den häufigsten und vor allem schwersten Komplikationen nach Crohn-Operationen zählen. Außerdem sind diese spezifisch sowohl für die Erkrankung als auch für die durchgeführten Operationen. Bis zu 50% der postoperativen Todesfälle sind durch IASK verursacht. (142, 143) In unserem Kollektiv waren gar fast alle postoperativen Todesfälle auf die IASK zurückzuführen. Zudem verlängert sich der postoperative stationäre Aufenthalt mit dem Auftreten von IASK wesentlich. (144) Außerdem ist das Befallsmuster der penetrierenden terminalen Ileitis besonders häufig mit dem Auftreten dieser Komplikationen assoziiert. Nicht zuletzt wird auch immer wieder eine hohe Rezidivrate bei Patienten mit postoperativen IASK beobachtet. (113, 145) Die Entwicklung von Strategien zur Prävention ist daher sinnvoll.

In der vorliegenden Arbeit befassten wir uns mit der penetrierenden Ileitis. Die Inzidenz der penetrierenden Crohn-Ileitis im chirurgischen Patientengut ist hoch. In ei-

nem Abstract von Sampietro et al. wird beschrieben, dass in 50-60 % der Fälle von Crohn-Operationen ein penetrierender Phänotyp vorgefunden wird. (146) Außerdem stellt sie die komplikationsreichste Patientengruppe mit dem höchsten Risiko für die Entwicklung von IASK dar. (141) Alves et al. berichteten von einem Anstieg der IASK-Rate von 7% auf bis zu 40%, wenn intraoperativ Abszesse festgestellt wurden. (144)

In die Studie von Kanazawa et al. von 2012 wurden 550 Patienten mit 728 intestinalen Resektionen und primärer Anastomosierung eingeschlossen. (147) Mit IASK wurden hier entweder das Auftreten von postoperativer Anastomoseninsuffizienz oder eines intraabdominellen Abszesses bezeichnet. Die IASK-Rate in dieser Studie betrug nur 2,7%. Der penetrierende Phänotyp war jedoch mit einer signifikant höheren IASK Rate assoziiert.

Eine britische Studie aus dem Jahr 2013 untersuchte 434 nicht-voroperierte Patienten, die sich einer ileokolischen Resektion unterzogen. (148) Von 434 Patienten litten 294 an der penetrierenden Variante, dies entspricht 68%. Dieses Kollektiv hatte ein erhöhtes Risiko präoperativ eine totale parenterale Ernährung zu benötigen oder vorübergehend zu Stomaträgern zu werden. Außerdem waren die postoperativen Liegezeiten verlängert und das Risiko für IASK erhöht. Hier betrug die IASK-Rate 4,8% bei Patienten mit penetrierendem Phänotyp im Gegensatz zu 0% bei Patienten mit stenosierendem Phänotyp. Die Autoren führten die außerordentlich niedrige IASK Rate in deren Arbeit auf die penible präoperative Optimierung zurück (s.u.).

Eine besonders interessante Veröffentlichung stammt von Zerbib et al. aus dem Jahr 2010. Diese Studie wird unter dem Abschnitt der Prävention von IASK näher beschrieben. Vorweggenommen werden soll hier nur die IASK Rate von 5,1% bei über 70 Patienten mit penetrierender Ileitis. Auch hier wurde systematisch die präoperative Optimierung durchgeführt. (siehe dort) (149)

Alves et al. untersuchten 161 elektive Ileozökalresektionen mit primärer Anastomosierung bei Patienten mit Morbus Crohn. In 9% der Fälle entwickelten sich hier IASK. (144), wobei die IASK Rate bei Patienten mit intraabdominellen Fisteln und Abszessen (d.h. penetrierender Phänotyp) signifikant höher war.

Als nächstes soll die Arbeit von Morar und Kollegen genannt werden. Hier wurde die IASK-Rate bei einzeitig und zweizeitig Operierten separat bestimmt. Diese betrug 9% und 12%, der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Es handelte sich

bei dem Patientenkollektiv um Ileozökalresektionen jeglicher Art, das Befallsmuster B3 war hier folglich kein zwingendes Einschlusskriterium. (112)

Iesalnieks et al. dokumentierten eine IASK-Rate von 16% bei 331 durchgeführten Darmresektionen. Auch hier wurden alle Krankheitsphänotypen eingeschlossen. Auch die Krankheitslokalisation wurde nicht einzeln analysiert. (140)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass M. Crohn Patienten mit penetrierendem Phänotyp ein höheres Risiko für einen komplizierten postoperativen Verlauf haben als Patienten mit stenosierendem Phänotyp.

Im Gegensatz zu den oben erwähnten Studien, zeigt sich in unserer aktuellen Untersuchung eine wesentlich höhere IASK Rate, was sicherlich ein alarmierender Befund ist. Es gibt mehrere Gründe, welche diese Diskrepanz erklären könnten. Unser Patientenkollektiv bestand ausschließlich aus Patienten mit penetrierender Ileitis, die, wie oben erwähnt, die Gruppe mit dem höchsten Risiko darstellt. Nichtsdestotrotz bleibt bei uns die IASK Rate wesentlich höher als die IASK Rate bei Patienten mit penetrierender Ileitis in den oben erwähnten Arbeiten (117, 145, 148-150). In einigen Studien wurden z.B. die voroperierten Patienten ausgeschlossen. Desweiteren setzten wir bei unseren Patienten die präoperative Optimierung nicht systematisch sondern eher sporadisch ein, eine präoperative totale parenterale Ernährung (TPN) stellte eine Ausnahme dar. Möglicherweise besteht jedoch der Hauptunterschied in dem postoperativen Management. Seit 2006 vermeiden wir die prophylaktische Gabe der postoperativen Antibiose bei Patienten mit erhöhten Entzündungszeichen (vor allem CRP), was vielerorts noch sehr großzügig getan wird. Wir befürchteten dabei eine Verschleierung der abdominalen Symptomatik und verspätete Diagnose der potenziell gefährlichen Komplikationen. Vielmehr wurde bei Patienten mit postoperativem CRP Spiegel von >200 mg/l großzügig Indikation zu einer CT Untersuchung oder Revisionslaparotomie gestellt. Auch wurden die geringsten Veränderungen an der Anastomose (minimale vorhandene extraluminale Luft, Fibrinbelege an der Anastomose) als IASK klassifiziert. Eine sichtbare Anastomoseninsuffizienz mit Stuhlaustritt in die Bauchhöhle war eine Rarität. Bei den meisten Patienten, welche als IASK klassifiziert wurden, fand sich während der Revisionslaparotomie lediglich eine lokale fibrinöse Peritonitis im Anastomosenbereich, die dann von uns stets als IASK klassifiziert wurde. In den Kliniken mit einem großzügigen postoperativen Antibiotika Einsatz bleiben solch minimale IASK wohl klinisch inapparent und verbessern so statistisch

die postoperative IASK Rate. Lediglich Patienten mit besonders ausgeprägten Anastomoseninsuffizienzen werden dann als solche diagnostiziert, dann allerdings zu einem späteren Zeitpunkt. In unserer Klinik wurde die erdrückende Mehrzahl der IASK am postoperativen Tag 3 und 4 diagnostiziert, während in der Literatur der Zeitpunkt der Diagnose einer Anastomoseninsuffizienz regelmäßig am Tag 7 bis 12 postoperativ berichtet wird. (150–152) Die Verläufe nach späterer IASK Diagnose sind jedoch deutlich schwerer und die Mortalität höher. Das Letztere bleibt bei M. Crohn Patienten immer noch eine Rarität, bei Karzinompatienten lässt sich jedoch der Zusammenhang zwischen dem Zeitpunkt der IASK Diagnose und der Mortalität gut beweisen. (153)(154)(155–157) Unsere Herangehensweise darf und soll jedoch kritisch beurteilt werden. Offensichtlich können leichtere IASK's durch großzügigen Antibiotika Einsatz ausbehandelt werden, ohne die IASK vorher sicher zu dokumentieren. Dies würde die Anzahl der Revisionslaparotomien und der Stomaanlagen verringern. Wir halten uns allerdings bis jetzt an der beschriebenen Strategie, da wir die Vermeidung dramatischer und womöglich tödlicher Verläufe als höheres Ziel sahen als die nominelle Verringerung der IASK Rate. Es darf dabei festgehalten werden, dass alle 6 postoperativen Todesfälle in unserem Patientengut vor dem Jahr 2006 aufgetreten waren, die uns eben zur Veränderungen der Strategie bewegt hatten.

Die meisten Studien, welche sich mit der IASK Rate bei M. Crohn Patienten beschäftigten, berechnen die IASK Rate meist lediglich aus dem unmittelbaren postoperativen Verlauf. Wir haben in unsere Statistiken auch solche IASK eingeschlossen, die auch 1-2 Monate später auftraten, es sei denn es ließ sich kein eindeutiger zeitlicher und logischer Zusammenhang herstellen.

Ein weiterer möglicher Grund für die erhöhte IASK Rate in unserer Untersuchung ist der Einschluss von notfallmäßig durchgeführten ileokolischen Resektionen. Fast immer wurden in die oben genannten Studien ausschließlich elektive Ileozökalresektionen eingeschlossen. Schließlich besteht die Möglichkeit, dass sich in verschiedenen Ländern die Indikationsstellung wesentlich unterscheidet. In Deutschland besteht seit Jahren eine Tendenz zu einem späteren Zeitpunkt der Operation selbst bei nachgewiesenen Fällen mit penetrierendem Phänotyp. Es ist allerdings leider unmöglich, diesen Faktor anhand der Publikationen zu untersuchen und zu vergleichen. In einer früheren Studie aus unserem Haus konnte gezeigt werden, dass ein späterer Zeit-

punkt der Operation mit erhöhter IASK Rate zusammenhing. (35) Dies konnte sowohl in der aktuellen Studie als auch von Alves et al. (113) bestätigt werden.

5.2 Risikofaktoren für die Entwicklung von IASK

5.2.1 Reduzierter Ernährungszustand

Die Mangelernährung ist ein häufiges Problem bei Morbus Crohn-Patienten und tritt in 20-85% der Fälle auf. Besonders im Schub wird dieses Problem durch mehrere Faktoren getriggert. Die Nahrungszufuhr kann aufgrund von postprandialen Bauchschmerzen oder Durchfall eingeschränkt sein. Eine weitere Ursache für den schlechten Ernährungszustand ist Malabsorption, die durch die Entzündung der Mukosa mit Diarrhoe verursacht wird. Auch eine systemische Entzündungsreaktion mit Veränderung der Proteinsynthese und einem angekurbelten Protein-Katabolismus können ursächlich sein. Zudem dürfen unerwünschte Nebenwirkungen medikamentöser Therapien, wie zum Beispiel Appetitverlust, nicht unterschätzt werden. Der Pathomechanismus, der einem schlechten Ernährungszustand und die Entwicklung von IASK zugrunde liegt, ist noch nicht vollständig verstanden. Ein verminderter Ernährungszustand präoperativ verschlechtert jedoch maßgeblich das postoperative Outcome bei Morbus Crohn Patienten. Ein häufig zugezogener objektiver Messparameter zur Einschätzung des Ernährungszustandes ist der **Albuminspiegel**. In der Literatur wird häufig ein Wert <30g/l als Malnutrition angegeben. In anderen Arbeiten wurde ein niedriger **Body Mass Index (kg/m²)** oder ein **Gewichtsverlust von >5% bis >10%** des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten präoperativ mit der Entwicklung von IASK in Verbindung gebracht.

In einem Review von Yamamoto et al. aus dem Jahr 2000 wurden 343 Patienten mit 566 Eingriffen und 1008 intestinalen Anastomosen analysiert. (142) Hier lag die postoperative IASK Rate bei 13% (n=76). In der multivariaten Analyse war ein präoperativ erniedrigter Albuminspiegel von <30 g/L mit postoperativen intraabdominellen septischen Komplikationen assoziiert. In einer Fall-Kontroll-Studie aus dem Mount-Sinai-Hospital wurden bei 90 Patienten die Risikofaktoren zur Entwicklung von Anastomoseninsuffizienz untersucht. Eingeschlossen wurden Operationen bei CEDs, Kolonkarzinom und Divertikelkrankheit. Die Anastomoseninsuffizienzrate betrug 2,6%.

Auch hier war der präoperative Albuminspiegel von $<35\text{g/l}$ mit der Entwicklung von Anastomoseninsuffizienzen assoziiert. (150)

Eine prospektive, multizentrische Studie aus den USA schloss 672 Patienten mit offenen kolorektalen Operationen wegen unterschiedlicher Diagnosen ein. Eine Anastomoseninsuffizienz trat in 3,6% der Fälle auf. In der multivariaten Analyse war ein niedriger Albuminspiegel ($<35\text{g/l}$) mit der Entwicklung einer Anastomoseninsuffizienz assoziiert. (158)

In einer Studie von Alves et al. (144) aus dem Jahr 2007 wurden die Risikofaktoren für die Entwicklung von intraabdominellen septischen Komplikationen untersucht. Dabei wurden 161 elektive Ileozökalresektionen mit primärer Anastomosierung bei Patienten mit Morbus Crohn eingeschlossen. In 9% der Fälle entwickelten sich IASK. Dabei war der schlechte Ernährungszustand in der multivariaten Analyse mit der Entwicklung von IASK assoziiert. Dieser wurde definiert als ein Gewichtsverlust von $>10\%$ des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten präoperativ. Das Risiko zur Entwicklung von IASK erhöhte sich durch einen schlechten Ernährungszustand auf das 5-fache.

In einer retrospektiven Kohortenstudie von Zhang et al. wurden 64 Crohn-Patienten mit elektiven intestinalen Resektionen eingeschlossen. 32 von ihnen hatten präoperativ eine individuelle, supportive Ernährungstherapie über 5-69 Tage erhalten. So konnten der Albumin-Spiegel normalisiert werden, der BMI blieb jedoch weitgehend unverändert. IASK traten in 10,9 % auf. Ein BMI $<16,2\text{ kg/m}^2$ erhöhte signifikant das Risiko, postoperativ IASK zu entwickeln. Hingegen war ein niedriger Albumin-Spiegel nicht mit der Entwicklung von IASK assoziiert. (159)

In eine frühere Studie aus unserer Arbeitsgruppe wurden 282 Crohn-Patienten eingeschlossen. Ein ungewollter Gewichtsverlust von $>5\%$ des Körpergewichts innerhalb von 6 Monaten präoperativ erhöhte das IASK Risiko. Außerdem waren die postoperativen IASK mit einer höheren Rate an chirurgischen Rezidiven vergesellschaftet. (140)

Obwohl einige Studien übereinstimmend einen Zusammenhang von niedrigem Albuminspiegel und der Entwicklung von IASK gefunden haben, gibt es viele Studien, die eine Assoziation zwischen Hypoalbuminämie und IASK nicht bestätigen konnten. (147, 160–163)

Tzivanakis und Serradori untersuchten ebenfalls den Zusammenhang zwischen einem ungewollten Gewichtsverlust und der Entwicklung von IASK. Beide konnten keinerlei Assoziation feststellen. (162, 164)

Obwohl Zhang und Kollegen einen niedrigen BMI $<16,2 \text{ kg/m}^2$ als Risikofaktor für die Entwicklung von IASK identifizieren konnten, gibt es viele Studien, die dieser These widersprechen (144, 164): Dabei variieren die Definitionen von niedrigem BMI jedoch von $<18,5 \text{ kg/m}^2$ (165) zu $<20 \text{ kg/m}^2$ (140) bis hin zu unter 25 kg/m^2 . (147)

5.2.2 Steroide

Wie sich der Einsatz von Steroiden präoperativ auf das postoperative Outcome bei Crohn Patienten auswirkt, spaltet die Meinungen in der Literatur. Einige Studien behaupten, dass es durch den präoperativen Einsatz von Steroiden zu einem gehäuften Auftreten von septischen Komplikationen kommt, während andere von keinen relevanten Unterschieden berichten. Die Divergenz dieser Ergebnisse ist auf die Unterschiede der Steroid-Therapie zurückzuführen. Einige Crohn-Patienten erhalten im Schub eine hohe Dosis Steroide, die dann in den folgenden Tagen wieder stark reduziert wird. Andere Patienten mit Morbus Crohn hingegen erhalten dauerhaft eine mittelhohe Dosis Steroide und erleiden bei Reduktion Rückfälle. Diese beiden Steroid-Therapien sind schlecht miteinander vergleichbar, wenn man ihren Effekt auf IASK untersuchen möchte. In unseren Daten zeigte sich zwischen präoperativer Steroid-Einnahme und dem Auftreten von IASK keinerlei Assoziation.

Post et al. führten eine prospektive Studie mit 429 Operationen und 658 Anastomosenanlagen bei Crohn-Patienten durch. Die Gesamt-Komplikationsrate lag bei 9,7%. Die Mortalitätsrate lag bei 0,5%. Ca. 4% der Komplikationen konnten als IASK gewertet werden. Die präoperative Steroidgabe war mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung von Komplikationen assoziiert. (160)

Auch Yamamoto (142) und Alves (144) identifizierten die Steroideinnahme als Risikofaktor für die Entwicklung von IASK.

Abera und Kollegen untersuchten 159 Patienten mit chronisch entzündlicher Darmerkrankung. 56 von ihnen erhielten nur Steroiden, 52 Patienten erhielten entweder nur Thiopurine oder beides, 51 Patienten bekamen keines der genannten Medikamente. 88 dieser Patienten litten unter einem M. Crohn. Alle Patienten unterzogen

sich einer elektiven Darmresektion. Die präoperative Steroideinnahme war mit einer erhöhten postoperativen Komplikationsrate assoziiert. Diese Komplikationen wurden als septische und nicht-septische eingeteilt. Die Wundinfektionen wurden ebenfalls mit zu den septischen Komplikationen gezählt. (166)

Eine retrospektive dänische Studie von El-Hussuna und Kollegen analysierte 417 Operationen bei Crohn-Patienten. 154 von ihnen hatten präoperativ Kortikosteroide erhalten, 66 davon wiederum in Dosen von 20mg Prednisolon oder mehr. Anastomosenkomplikationen traten in 13% der Fälle auf. Eine präoperative Steroideinnahme von >20mg war mit einem erhöhten Risiko zur Entwicklung von Anastomosenkomplikationen assoziiert. (167)

Rizzo und Kollegen untersuchten 114 CED Patienten, 76 litten unter M. Crohn. In der multivariaten Analyse zeigte sich ebenfalls eine positive Korrelation zwischen der präoperativen Hochdosis-Therapie mit Steroiden und der Entwicklung von postoperativen infektiösen Komplikationen. Die Hochdosis Therapie wurde definiert als eine präoperative Einnahme >6 Wochen und >20mg pro Tag oral oder >40mg pro Tag intravenös. (168)

Serradori und Kollegen führten eine retrospektive multizentrische Studie mit 217 Crohn Patienten in Frankreich durch. Es wurden ileokolische Resektionen eingeschlossen. IASK traten in 11,1 % der Fälle auf. In der multivariaten Analyse war der einzige Risikofaktor zur Entwicklung von IASK die präoperative Gabe von Steroiden in Kombination mit TNF- α -Hemmern. Das Risiko zur Entwicklung von IASK war bei solchen Patienten um das 8-fache erhöht. (164)

Tzivanakis et al analysierten 207 Crohn-Patienten mit ileokolischen Resektionen. Die IASK-Rate betrug hier 11%. Die einzigen beiden Risikofaktoren zur Entwicklung von IASK waren der präoperative Abszess und die Operation unter Einnahme von Steroiden. Wenn beide dieser Risikofaktoren vorlagen, erhöhte sich das Risiko auf 40%. Hier wurde der Gebrauch von Steroiden definiert als die Einnahme von >10mg pro Tag und länger als 4 Wochen. (162)

Obwohl die oben genannten Studien die präoperative Steroideinnahme als Risikofaktor für die Entwicklung von IASK identifizieren, gibt es mindestens ebenso viele, die ähnliche Patientenkollektive analysierten, jedoch zu dem Ergebnis kamen, dass die präoperative Steroideinnahme das IASK Risiko nicht beeinflusst. (140, 161, 169–176)

Nichtsdestotrotz scheint zumindest die Einnahme von Steroiden in hoher Dosis ein allgemein anerkannter Risikofaktor zur Entwicklung von postoperativen IASK zu sein.

5.2.3 Thiopurine

Myrelid's Studie aus dem Jahr 2009 ist die einzige, die Thiopurine als Risikofaktor zur Entwicklung von IASK identifizierte. Zwischen 1989 bis 2002 wurden prospektiv Daten von 343 Operationen bei Crohn Patienten erhoben. Es wurden Anastomosenanlagen und Strikturoplastiken, oder beides, mit in die Studie eingeschlossen. In 8% traten IASK auf. Die Thiopurin-Therapie war mit einem doppelt so hohen IASK Risiko (16%) vergesellschaftet. (165)

In den meisten anderen Studien konnte kein Zusammenhang zwischen präoperativer Thiopurintherapie und der Entwicklung von IASK festgestellt werden. (112, 147, 167, 168, 171, 173, 177–179) Die Studie von Tay und Kollegen ergab sogar ein niedrigeres Risiko für die Entwicklung von IASK wenn präoperativ Thiopurine verabreicht wurden. (161)

5.2.4 TNF- α -Hemmer

Seit die TNF- α -Hemmer für die Therapie des Morbus Crohn zugelassen wurden, hat sich die Behandlung der Erkrankung wesentlich verbessert. Operationshäufigkeit scheint zurückgegangen zu sein. (58, 59, 180) Insbesondere die perianalen Fisteln lassen sich besser therapieren. (181–183) Jedoch gibt es einige Arbeiten, die das Auftreten von postoperativen IASK mit dem Einsatz von Biologicals in Verbindung bringen. Da die Halbwertszeit von Biologicals 10 Tage beträgt, ist der Spiegel nach 12 Wochen nicht mehr messbar. In den meisten Studien wurde eine Gabe innerhalb von 12 Wochen präoperativ als TNF-Einnahme definiert.

Morar et al. führten 2015 eine aktuelle Studie zu Risikofaktoren der postoperativen IASK. durch. Hier wurden 175 ileokolische Resektionen bei 163 Patienten ausgewertet. Die IASK Rate betrug 9% bei einzeitig und 12% bei zweizeitig operierten Patienten. (112) Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Anhand der multivariaten Analyse ergaben sich jedoch die folgenden zwei Risikofaktoren: intraabdominelle Sepsis (entspricht dem penetrierendem Phänotyp) und der präoperative Einsatz von Biologicals.

Die oben bereits aufgeführte Studie von Serradori et al. kam zu dem Ergebnis, dass sich die IASK Rate erhöht, wenn Biologicals in Kombination mit Steroiden präoperativ eingenommen wurden. (164)

Eine weitere Studie von Appau und Kollegen identifizierte die Einnahme des TNF- α -Hemmers Infliximab als Risikofaktor für die Entwicklung von IASK. Diese retrospektive Analyse erfasste Daten von 389 ileokolischen Resektionen bei Crohn Patienten. 60 von ihnen erhielten präoperativ Infliximab. Die Einnahme dieses TNF- α -Hemmers zeigte in der multivariaten Analyse eine positive Korrelation mit einer Sepsis, postoperative stationäre Wiederaufnahme und der Entwicklung von intraabdominellen Abszessen. 17 Patienten erhielten im Rahmen der Primäroperation ein Stoma. Diese hatten ein niedrigeres Risiko eine Sepsis zu entwickeln (0% vs. 27,9%). (169)

Etliche Studien beschäftigten sich mit der Fragestellung, ob Biologicals einen negativen Einfluss auf das postoperative Outcome bei Crohn Patienten haben. Die meisten Arbeiten kamen im Gegensatz zu den oben erwähnten Arbeiten jedoch zu dem Ergebnis, dass die Einnahme von TNF- α -Hemmern das Risiko IASK zu entwickeln nicht beeinflusst. (133, 167, 171, 173, 175, 176, 178, 179)

2014 erschien eine retrospektive multizentrische, internationale Studie von Yamamoto et al., bei der 231 Patienten eingeschlossen wurden. Der Einfluss von sowohl Azathioprin und Mercaptopurin als auch TNF- α -Hemmern Infliximab und Adalimumab 8 Wochen präoperativ wurde hinsichtlich der postoperativen Inzidenz von Komplikationen untersucht. Die Gesamtkomplikationsrate betrug 18%, eine intraabdominelle Sepsis (entspricht IASK) trat in 12 % ein und eine Anastomoseninsuffizienz trat in 8% der Fälle auf. Weder Immunsuppressiva noch Biologicals waren mit einer erhöhten Komplikationsrate assoziiert. Die Gabe von Bluttransfusionen hingegen erhöhten das Risiko der Gesamtkomplikationsrate (38% vs. 15% $p=0,02$), erstaunlich ist allerdings die hohe Transfusionsrate. Der penetrierende Phänotyp war auch in der aktuellen Studie mit der erhöhten IASK Rate assoziiert. (19% vs. 6% $p=0,002$) Außerdem hatte die End-zu-End Anastomose ein schlechteres Outcome als die Anlage einer Seit-zu-Seit-Anastomose. (20% vs. 9% $p=0,04$) (184)

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2008 schloss 8 Studien mit insgesamt 1641 Crohn Patienten ein. Es zeigte sich ein Trend zu einer erhöhten Gesamtkomplikationsrate,

wenn Patienten präoperativ Infliximab erhalten hatten. Außerdem war die Rate der infektiösen Komplikationen leicht erhöht. (185)

Eine weitere Metaanalyse aus dem Jahr 2013 schloss 6 Studien mit 1159 Crohn Patienten ein. Hier gab es keinerlei Unterschiede hinsichtlich der Gesamtkomplikationsrate, der Re-Operationsrate oder der Mortalitätsrate zwischen der Infliximab-Gruppe und der Vergleichsgruppe. (186)

Eine aktuelle Metaanalyse von Yang et al. aus dem Jahr 2014 umfasste 18 Studien mit insgesamt 5769 Patienten. Insgesamt konnte hier eine Zunahme der Gesamtkomplikationsrate unter Infliximab festgestellt werden. Auch postoperative infektiöse Komplikationen sollen unter Infliximab vermehrt auftreten. (187)

5.2.5 Methotrexat

Allein die Patienten, die zum Zeitpunkt des Eingriffs unter Methotrexat-Einfluss standen, hatten in unserer Arbeit ein erhöhtes Risiko für IASK. Alle anderen Medikamente zeigten keinen Einfluss auf die Entwicklung von IASK. Doch auch zu dieser These gibt es gegenteilige Meinungen in der Literatur. (170, 171)

5.2.6 Anämie bzw. intraoperativer Blutverlust

Bruewer et al. identifizierten als einzige Studie einen erniedrigten Hämoglobinspiegel als Risikofaktor für die Entwicklung von IASK bei Crohn Patienten. (172) Andere Studien sahen eher den intraoperativen Blutverlust in Mengen von >150ml oder >200ml als problematisch. So beschreiben El-Hussuna und Kollegen, dass eine intraoperative Blutverlust >200ml häufiger bei Patienten mit postoperativer Anastomoseninsuffizienz zu beobachten war. In der multivariaten Analyse war dies jedoch kein Risikofaktor für die Entwicklung von IASK. (167) In Kanazawas Studie war ein Blutverlust über 150ml allein in der univariaten Analyse mit der Entwicklung von IASK assoziiert. Andere Studien beobachteten, dass die Notwendigkeit von Bluttransfusionen intraoperativ mit der Entwicklung von IASK assoziiert war. (144, 165)

5.2.7 Dauer der Erkrankung

Shental und Kollegen fanden eine Assoziation zwischen der Dauer der Erkrankung >10 Jahren und der Entwicklung von IASK. (188) Gemeint ist hier also die Dauer des M. Crohn seit Erstdiagnose. El-Hussuna et al. haben in ihrer Studie analysiert, dass Patienten mit einer längeren Erkrankungsdauer (>7,5 Jahre) häufiger unter Anastomosenkomplikationen leiden. (167) Yamamoto und Kollegen hingegen konnten keinerlei Zusammenhang feststellen. (142)

5.2.8 Dauer der therapierefraktären Symptome unmittelbar vor der Operation

Nicht zu verwechseln ist die Dauer der Erkrankung mit der Variablen der „Dauer der Symptome unmittelbar vor der Operation“ - also die Beschwerdedauer, die dann zur Operation geführt hat. Hier wird gezeigt, dass eine Verzögerung der operativen Therapie eventuell zu einer Verschlechterung der Prognose postoperativ führt. Frühere Ergebnisse einer Arbeitsgruppe aus dem eigenen Haus fanden eine Assoziation zwischen Symptomdauer von >6 Monaten und der Entwicklung von IASK. (140)

In der Arbeit von Alves et al. konnte eine hohe Anzahl der präoperativen Schübe als Risikofaktor in der univariaten, nicht jedoch in der multivariaten Analyse festgestellt werden. (144, 167)

Auch in der vorliegenden Arbeit war die Dauer der Symptome >5 Monate, die unmittelbar zur Operation geführt hatten, mit der Entwicklung von IASK assoziiert.

5.2.9 Anzahl der Voroperationen

Die Anzahl der vorausgegangenen Darmresektionen aufgrund des Morbus Crohn wurde in der vorliegenden Arbeit, doch auch in zahlreichen anderen Studien auf den Zusammenhang hinsichtlich der Entwicklung von IASK untersucht. Eine aktuelle Metaanalyse zeigte ein erhöhtes IASK-Risiko mit einer Odds Ratio von 1,5 bei Patienten mit vorher erfolgten Operationen. (189) Auch in unserer Analyse war die Anzahl der vorhergegangenen intestinalen Operationen mit der Entwicklung von IASK assoziiert. Nichtsdestotrotz konnten viele weitere Studien diese These nicht bestätigen. (142, 147, 160, 162, 165, 188)

5.2.10 Art der Anastomose

Ob die Art der Anastomose einen Risikofaktor zur Entwicklung von IASK darstellt, wird in der Literatur seit Jahren intensiv diskutiert. Verglichen wurde unter anderem die von Hand genähte Anastomose mit der Anastomosenanlage mittels Stapler in End-zu-End oder Seit-zu-Seit Technik. In zwei Studien wurde die handgenähte Anastomose im Vergleich zur Stapler-Anastomose als Risikofaktor zur Entwicklung von IASK identifiziert. (147, 163) In einigen anderen Studien hatte die Form der Anastomose keinen Einfluss auf die IASK-Rate. (142, 165, 167, 188) Auch Alves et al. fanden keinerlei Unterschiede hinsichtlich der IASK Rate, wenn man nur handgenähte Anastomosenformen miteinander verglich. (144)

Die meisten der angeführten Studien schlossen ausschließlich ileokolische Resektionen in die Arbeiten ein. Drei Studien analysierten jedoch auch kolokolische Anastomosen. Diese betrachteten die Schaffung einer kolokolischen Anastomose als Risikofaktor für die Entwicklung für IASK. (165, 167, 188) Andere Studien jedoch zeigten, dass es keinerlei Unterschiede macht, wo eine Anastomose angelegt wird. (142, 160)

Auch eine aktuelle Metaanalyse von Huang et al. analysierte den Anastomosentyp hinsichtlich des postoperativen Outcomes bei Crohn Patienten. 15 Studien mit insgesamt 3807 Patienten und 4189 Operationen wurden eingeschlossen. Hier wurde kein Unterschied zwischen handgenähten oder gestapelten Anastomosen gefunden. (189)

Eine weitere Metaanalyse aus dem Jahr 2014 verglich die gestapelte Seit-zu-Seit Anastomose mit der handgenähten End-zu-End-Anastomose bei ileokolischen Resektionen bei Crohn Patienten. 821 Operationen aus 8 Studien wurden eingeschlossen. Hier war die Seit-zu-Seit Anastomose mit Stapler der handgenähten Anastomose in Gesamt-Komplikationsrate, Anastomoseninsuffizienzrate, Rezidiv und Reoperationsrate überlegen. (190)

Guo et al. führten eine Metaanalyse mittels 11 Studien bei intestinalen Resektionen bei Crohn Patienten durch. Hier wurde die Seit-zu-Seit Anastomosentechnik mit allen anderen verglichen. Hier konnte durch die Anlage einer Seit-zu-Seit Anastomose zwar die Gesamt-Komplikationsrate verringert werden, jedoch bleibt die Anastomoseninsuffizienzrate unverändert. Auch die Rate des endoskopischen, des klinischen und operativen Rezidivs konnte durch Anastomosentechnik nicht beeinflusst werden. (191)

Auch Choy et al. konnten keinerlei Unterschiede zwischen verschiedenen Anastomosenarten hinsichtlich Anastomoseninsuffizienzrate, Auftreten von intraabdominellen Abszessen, der Reoperationsrate und der Mortalität finden. In diesen Studien wurden 1125 Patienten mit ileokolischen Resektionen eingeschlossen. Jedoch waren nur 264 Patienten keine Karzinom Patienten. (192)

Nach wie vor ist die Wahl der Anastomosenart daher dem Operateur vorbehalten.

5.2.11 Operationsdauer

In drei Studien wurde eine längere Operationsdauer als Risikofaktor für die Entwicklung von IASK identifiziert. Hier variieren die *cut-off* Werte von ≥ 118 min (167) zu > 180 min (147) bis hin zu > 200 min (150). Alves et al. konnten dagegen die Operationsdauer nicht als Risikofaktor zur Entwicklung von IASK identifizieren. (144) Größere Studien oder Metaanalysen zu diesem Thema fehlen jedoch. Vermutlich korreliert eine längere Operationsdauer mit der Ausprägung der Befunde.

5.2.12 Penetrierender Phänotyp

Die Anzahl und Art der Risikofaktoren für die Entwicklung von IASK ist sehr heterogen und bleibt kontrovers diskutiert. Bis auf den schlechten Ernährungszustand und die Einnahme von hochdosierten Steroiden bleibt jeder Risikofaktor stark umstritten. Ein weiterer gut etablierter Risikofaktor zur Entwicklung von IASK ist jedoch der penetrierende Phänotyp (B3 in der Montreal Klassifikation). In den meisten - vor allem älteren - Studien wird zwar statt „penetrierender Phänotyp“ eher das Vorliegen von intraabdominellen Fisteln und Abszesse als potenzielle Risikovariablen in die Kalkulationen eingeschlossen, doch können diese Variablen weitgehend gleichgesetzt werden. Allerdings wird das Vorliegen eines Konglomerattumors („*inflammatory mass*“) in den Studien, welche die Variable „intraabdominelle Fistel oder Abszess“ anwenden, leider außer Acht gelassen. Damit werden in den letzteren Arbeiten nicht alle Patienten mit penetrierendem Phänotyp in eine Risikogruppe zusammengefasst.

In der Studie von Kanazawa et al. (147) war der penetrierende Phänotyp Risikofaktor für postoperative IASK. Zudem wurde gezeigt, dass die Entwicklung von IASK einen negativen Einfluss auf die 1-Jahres-Reoperationsrate hatte. 41,2% der Patienten mit postoperativen IASK mussten innerhalb eines Jahres erneut operiert werden. Nur

2,3% der Patienten ohne IASK wurden dagegen nach einem Jahr nachoperiert. Auch Yamamoto und Kollegen bestätigten den penetrierenden Phänotyp als Risikofaktor für IASK. (184) Des Weiteren bestätigten Nasir und Kollegen in der univariaten Analyse den penetrierenden Phänotyp als Risikofaktor für IASK. (173)

Manche Studien ergaben, dass nicht der penetrierende Phänotyp selbst, sondern die präoperative intraabdominelle Sepsis das Risiko für die Entwicklung von IASK erhöht. In einer Studie aus China wurde die intraabdominelle Sepsis (IAS) als intraabdominelle Abszesse, Phlegmone, freie Perforation und Peritonitis definiert. Enterokutane oder interne Fisteln allein zählten zum penetrierenden Phänotyp B3, wurden jedoch nicht als IAS gewertet. Zhang und Kollegen analysierten hierzu 288 Patienten mit Morbus Crohn. 180 litten unter einem penetrierenden Phänotyp, davon hatten „nur“ 54 eine intraabdominelle Sepsis. Diese 54 Patienten hatten ein deutlich schlechteres postoperatives Outcome mit Stomaanlage, IASK, Wundinfektionen und gravierenden Komplikationen als jene, die „nur“ als B3 klassifiziert wurden, das heißt unter enterokutanen oder inneren Fisteln litten. (177)

Viele weitere Studien betrachten die Präsenz eines intraabdominellen Abszesses zum Zeitpunkt der Operation als Risikofaktor IASK zu entwickeln. (142, 144, 160, 162, 165). Morar und Kollegen nannten ebenfalls eine intraabdominelle Sepsis als einen Risikofaktor für IASK. (112) Die einzige Studie die auch die Präsenz einer intraabdominellen Fistel als Risikofaktor für die Entwicklung von IASK identifizierte, war Yamamoto in seiner Studie aus dem Jahr 2000. (142) Alves et al. fanden einen Zusammenhang von Fisteln und IASK in der univariaten, nicht jedoch in der multivariaten Analyse. (144) El-Hussunas Studie ergab ebenso eine Assoziation von intraabdomineller Sepsis, die hier als das Vorliegen eines Abszesses oder von Fisteln definiert wurde, und der Entwicklung von IASK. (167)

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über alle oben vorgestellten Studien zu den Risikofaktoren für die Entwicklung von intraabdominellen septischen Komplikationen.

Tabelle 6: Risikofaktoren für die Entwicklung von IASK in den größten publizierten Studien

Studie, Patientenzahl, Studienzeitraum	IASK	IASK gesamt	Nicht - IASK	Mortalität	Risikofaktoren für IASK in multivariater Analyse
Alves et al.(144), (n=161), 1984 - 2004	<ul style="list-style-type: none"> Anastomoseninsuffizienz 8% Intraabdomineller Abszess 1,2% 	9%	<ul style="list-style-type: none"> Wundinfektion 6,8% Blutung 1,2% Ileus 2,5% Harnwegsinfektion 3,1% Pneumonie 1,2% 	0%	<ul style="list-style-type: none"> Präoperative Einnahme von Steroiden > 3 Monate Intraabdomineller Abszess Reduzierter Ernährungszustand Rezidivierende M. Crohn Schübe
Kanazawa et al.(147) (n=550) 2005-2010	<ul style="list-style-type: none"> Anastomoseninsuffizienz 2% Intraabdomineller Abszess 0,7% 	2,7%	k.A.	0%	<ul style="list-style-type: none"> Penetrierender Phänotyp Operationsdauer >180min Handgenähte Anastomose
Myrelid et al.(165) (n=306), 1989-2002	<ul style="list-style-type: none"> Anastomosenkomplikationen 8% (Abszess, Fistel, und -insuffizienz) 	8%	<ul style="list-style-type: none"> Blutung/ Wunddehiszenz 3% HWI/Pneumonie/Wundinfektion 10% Thrombose/Myokardinfarkt/Leber versagen 7% 	<1%	<ul style="list-style-type: none"> Thiopurin-Therapie Präoperative intraabdominelle Sepsis Kolo-kolische Anastomose
Morar et al.(112) (n=175), 2005-2010	<ul style="list-style-type: none"> 9% bei einzeitig operierten 12% bei zweizeitig operierten 	10%	k.A.		<ul style="list-style-type: none"> Intraabdominelle Sepsis Perioperative Behandlung mit Biologicals
Yamamoto et al.(142), (n=343) 1980 - 1997	<ul style="list-style-type: none"> Anastomoseninsuffizienz 6% Intraabdomineller Abszess 10% Wundinfektion 6% Enterokutane Fistel 5% 	13%	<ul style="list-style-type: none"> Intraabdominelle Blutung 0,5% Intestinale Blutung 0,5% Ileus 1,6% Myokardinfarkt 0,2% Pneumonie 1,2% Lungenembolie 1,1% Harnwegsinfektion 0,5% 	1,7%	<ul style="list-style-type: none"> Erniedrigter Albuminspiegel Präoperative Einnahme von Steroiden Intraabdomineller Abszess zum Zeitpunkt der Operation Intraabdominelle Fistel zum Zeitpunkt der Operation
Iesalnieks et al.(140) (n=282), 1992-2005	<ul style="list-style-type: none"> Anastomoseninsuffizienz 8,4 % Intraabdomineller Abszess 7,1% Enterkutane Fistel 2,1% Fisteln 1,2% Leckage nach Strikturoplastik 0,3% 	16%	<ul style="list-style-type: none"> Wundinfektion 3% Ileus 1,5% Tiefe Beinvenenthrombose 0,6% Hernie 0,3% Fieber unklarer Ursache 0,3% Jugularvenenthrombose 0,3% Pneumothorax 0,3% Krampfanfall 0,3% 	1,2%	<ul style="list-style-type: none"> Gelenkbeteiligung Symptombdauer präoperativ >6 Monate Gewichtsverlust von >5% innerhalb der letzten 6 Monate

Post et al. (160), (n= 514), 1981 - 1989	<ul style="list-style-type: none"> • Wundinfektion 3,7% • Intraabdomineller Abszess 1,7% • Anastomoseninsuffizienz 2,1% 	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> • Intestinale Obstruktion 1,4% • Blutung 0,5% • V.a. Peritonitis 0,2% • Septische Koxitis 0,2% • ZVK Infektion 0,5% • Urosepsis 0,5% • Pneumonie 0,9% • Tiefe Beinvenenthrombose 0,2% • Psychiatrisch/ neurologisch 0,5% 	0,5%	<ul style="list-style-type: none"> • Präoperative Einnahme von Steroiden • Intraabdomineller Abszess
Telem et al.(150), (n=270) 2002 - 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Anastomoseninsuffizienz 2,6% 	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> • K.A. 		<ul style="list-style-type: none"> • Hypoalbuminämie • Operationszeit >200min • Intraoperativer Blutverlust >200ml • Bluttransfusion intraoperativ • Resektionsränder mit histologischen Zeichen für eine CED
Zhang et al.(177), (n=64) 2008 - 2014	<ul style="list-style-type: none"> • K.A. 	11%	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtkomplikationsrate 26,6% • GI-Blutung 3,1% 		<ul style="list-style-type: none"> • BMI <16,2 kg/m²
Abera et al.(166), (n=159) 1992 - 2000	<ul style="list-style-type: none"> • Abdomineller Abszess 2% • Peritonitis 0,5% 	Ca. 2,5%	<ul style="list-style-type: none"> • Wundinfektion ca. 4% • Sepsis ca. 4% • Pneumonie ca. 2% • HWI: ca. 2% • Unklares Fieber: 6,3% 		<ul style="list-style-type: none"> • Präoperative Einnahme von Steroiden
El-Hussuna et al.(167), (n= 417) 2000 - 2007	<ul style="list-style-type: none"> • Anastomoseninsuffizienz 7% • Abszess 9% • Fistel 1% 	12,5 %	<ul style="list-style-type: none"> • Wundinfektion/Pneumonie/HWI: 22,3% • Wunddehiszenz 6,7% • Thrombose 0,5% • Kardiovaskuläre Komplikation 1% 	1,2%	<ul style="list-style-type: none"> • Präoperative Steroidgabe >20mg/Tag • Operationszeit ≥118min • Kolo-kolische Anastomose
Rizzo et al.(168), (n=114) 2004 - 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Anastomoseninsuffizienz 6% 	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtkomplikationsrate 21% • Blutung 3,9% • Thrombose 1,3% 	0%	<ul style="list-style-type: none"> • Präoperative Steroidgabe >20mg/Tag
Serradori et al.(164), (n=217) 2000 - 2011	<ul style="list-style-type: none"> • intraabdomineller Abszess 5,5% • Anastomoseninsuffizienz 4,6% • Enterokutane Fistel 1% 	11%	<ul style="list-style-type: none"> • k.A. 	0%	<ul style="list-style-type: none"> • TNF-α-Hemmer in Kombination mit Steroiden
Tzivanakis et al.(162), (n=208) 2000 - 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Anastomoseninsuffizienz 6% • Intraabdomineller Abszess 3% 	11%	<ul style="list-style-type: none"> • k.A. 		<ul style="list-style-type: none"> • Präoperative Steroidgabe • Intraabdomineller Abszess

	• Fistel 0,5%				
Appau et al.(169), (n=389) 1998 - 2007	• Intraabdomineller Abszess 5,1% • Anastomoseninsuffizienz 5,1%	Ca. 10%	• Sepsis 11%	0,25 %	• Infliximab präoperativ
Colombel et al.(170), (n=270) 1998 - 2001	• Anastomoseninsuffizienz 3% • Intraabdomineller Abszess 2%	Ca. 5%	• Wundinfektion 10% • Extraabdominelle Infektion 7% • Nicht-infektiöse Komplikationen 7%	0%	• keine
Canedo et al.(171), (n=225) 2001 - 2008	• Abszess 4,5% • Anastomoseninsuffizienz 3%	Ca. 7,5%	• Wundinfektion 10% • Pneumonie 1,8%		• keine
Bruewer et al.(172), (n=397) 1982 - 2000	• Anastomoseninsuffizienz ca.3% • Intraabdomineller Abszess ca. 5%	Ca. 8%	• Wundinfektion ca. 5%	2,3%	• Niedriger Hämoglobinspiegel präoperativ
Tay et al.(161), (n=100) 1998-2002	• Abszess 6% • Anastomoseninsuffizienz 4% • Fistel 3%	11%	• k.A.		• AZA, 6-MP, MTX und Infliximab präoperativ senken das Risiko für IASK
Nasir et al.(173), (n=370) 2005 - 2008	• Intraabdomineller Abszess/Anastomoseninsuffizienz 2,4%	6,5%	• k.A.	<0,5 %	• Penetrierender Phänotyp * • Alter *
Bafford et al.(174), (n=196) 1999 - 2010	• Anastomoseninsuffizienz 4,1% • Intraabdomineller Abszess 4,1% • Enterokutane Fistel 2%	10,2 %	• Gesamtkomplikationsrate 23% • Wundinfektion 9,2% • Obstruktion 2,6% • Nachblutung 1%	0%	• keine
Krane et al.(175), (n=518) ² 2004 - 2011	• intraabdomineller Abszess 6,4% • Anastomoseninsuffizienz 1,5%	ca. 8%	• Wundinfektion 4,8%	0,3%	• keine
Syed et al.(176), (n=325) 2004 - 2011	• k.A.	17%	• Infektiöse Gesamtkomplikationsrate ca. 30%		• TNF- α -Therapie \leq 8 Wochen präoperativ
Norgard et al.(133), (n=2293) 2000 - 2010	• Anastomoseninsuffizienz 2,8%	k.A.	• k.A.	2,8%	• keine
Waterman et al.(179),	• Anastomoseninsuffizienz 4,2%	Ca. 8%	• Ileus 22% • Fieber 15%	0,6%	• keine

(n=473) ² 2000 - 2010	<ul style="list-style-type: none"> • Abszess 4,4% 		<ul style="list-style-type: none"> • Wundinfektion 14% • HWI 4,7% • Pneumonie 3% 		
Kasperek et al.(178), (n=96) 2001-2008	<ul style="list-style-type: none"> • Anastomosen- insuffizienz 8,3% • Intraabdomineller Abszess 8,3% • Fistel 2% 		<ul style="list-style-type: none"> • Wundinfektion 17% • Ileus 9,4% 	1%	<ul style="list-style-type: none"> • keine
Yamamoto et al.(184), (n=231)	<ul style="list-style-type: none"> • Anastomosen- insuffizienz 8% • Intraabdominelle Sepsis 12% 	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> • 18% Gesamt-Komplikationsrate 		<ul style="list-style-type: none"> • Bluttransfusionen intraoperativ • Penetrierender Phänotyp • End-zu-End Anastomose
Shental et al.(188), (n=166) 2000 - 2010	<ul style="list-style-type: none"> • k.A. 	15%	<ul style="list-style-type: none"> • k.A. 	0%	<ul style="list-style-type: none"> • Krankheitsdauer >10 Jahre • Zusätzliche Sigmoidektomie • befallene Resektionsränder
Resegotti et al.(163), (n=122) 1998 - 2003	<ul style="list-style-type: none"> • Anastomosen- insuffizient 9% 	k.A.	<ul style="list-style-type: none"> • k.A. 	1,6%	<ul style="list-style-type: none"> • Handgenähte End-zu-End-Anastomose *

*= nur in
univariater
Analyse

²= CU-Patienten
inbegriffen

5.3 Prävention von IASK

Die Inzidenz der postoperativen Morbidität, im speziellen IASK, ist maßgeblich abhängig von der präoperativen Schwere der Erkrankung. Das Ziel der präoperativen Risikoeinschätzung ist daher entweder die Modifizierung der die Morbidität beeinflussenden Faktoren oder die Anpassung der Operationsstrategie an die Hochrisikosituation.

5.3.1 Präoperative Optimierung

Bei Patienten mit penetrierender Ileitis spielen wohl zwei Faktorengruppen die entscheidende Rolle – die chronische oder akute intraabdominelle Sepsis/Infektion und die chronische Unterernährung. Die präoperativen Optimierungsstrategien sind daher auf die Behebung dieser Faktorengruppen gerichtet. Die Studie von Zerbib und Kollegen (132) beschäftigte sich 2010 mit der präoperativen Optimierung von Patienten mit penetrierender Crohn-Ileitis. Somit ist unsere Studiengruppe mit deren Arbeit sehr gut vergleichbar. Bei Zerbib wurden retrospektiv 78 elektive Ileozökalresektionen ausgewertet, die entweder intraabdominelle Fisteln oder Abszesse oder beides aufwiesen. Die Rate der Diskontinuitätsresektionen und die postoperative Morbidität sollten also durch ein präoperatives Management gesenkt werden. Dabei wurden folgende Maßnahmen getroffen:

1. Bei Vorliegen einer Unterernährung: Beginn einer (zusätzlichen) enteralen Ernährung 2 Wochen präoperativ. Patienten mit Ileus und kompletter Nahrungsintoleranz oder auch mit schwerer Kolitis oder Abszess wurden 3 Wochen vollständig parenteral ernährt.
2. Abszessdrainage: Bei Entdeckung eines solchen wurde dieser perkutan oder chirurgisch drainiert oder ausgeräumt und 2-3 Wochen später die Indikation zur Ileozökalresektion gestellt.
3. Medikamentöse Therapie: Alle Patienten bekamen intravenös über 15 Tage Antibiotika (Metronidazol und Fluorchinolon oder Cephalosporin). Außerdem wurde die schrittweise Reduktion von Steroiden, sowie sofortiges Absetzen von Azathioprin, Methotrexat und Anti-TNF- α -Hemmer angestrebt.

Die Ileozökalresektion erfolgte dann elektiv, entweder laparoskopisch oder offen. Die Anlage eines endständigen Ileostomas erfolgte nur bei bestehendem intraabdominellen Abszess oder im Falle einer komplizierten ileosigmoidalen Fistel bei indizierter Sigmoidektomie. In diesen Fällen wurde der Wiederanschluss 3 Monate später durchgeführt. Ein temporäres Ileostoma wurde bei 6 der Patienten (7,7%) angelegt. Postoperativ gab es keine Todesfälle. Die Schwere der postoperativen Morbidität wurde anhand der Morbiditätsskala von Dindo et al. eingeteilt. (193) So ergab sich eine gesamte Komplikationsrate von 18% (n=14). Drei davon entfielen auf den Grad I und waren Wundinfektionen, Fieber, Elektrolytverschiebungen u.a., die medikamentös behandelt werden konnten. Von 7 Grad-II Komplikationen waren 4 nicht-IASK-Komplikationen, 3 waren konservativ behandelte Anastomoseninsuffizienzen. Ein weiterer Patient, klassifiziert in Kategorie IIIa nach Dindo, musste sich einer perkutanen Drainage bei intraabdomineller Sekretansammlung unterziehen. Auch diesen zählen wir zu den IASK. Die in die Gruppe IIIb (operative Behandlung) fallenden Fälle waren eine Cholezystitis, ein Hämoperitoneum und ein Ileus. Insgesamt lag die IASK Rate also bei 5,1% - sicherlich ein ausgesprochen gutes Ergebnis für eine Hochrisikopopulation. Dieser Erfolg geht einher mit einer sehr niedrigen Zahl an Stomaanlagen. In anderen Studien beträgt der Wert in vergleichbaren Patientenkollektiven 39% (126) bis 51% (194) und ist somit zum Teil zehn Mal so hoch.

Nachteile dieser Vorgehensweise sind die verlängerten stationären Liegezeiten, somit höhere Kosten und Minderung der Lebensqualität im Vergleich zu den Patienten, die nicht 3 Wochen präoperativ stationär behandelt werden müssen. Ein erheblicher Anteil der Patienten mit penetrierender Ileitis befinden sich in einem vergleichsweise guten Allgemeinzustand und gehen ihren beruflichen Aktivitäten nach. Die zwei Hauptrisiken der parenteralen Ernährung sind die Katheter-assoziierten Infektionen mit drohender Sepsis und das erhöhte Risiko einer Katheter-bedingten venösen Thrombose. Ein dreiwöchiger stationärer Aufenthalt, teilweise mit Nahrungskarenz, könnte zu Compliance Problemen führen. Nichtsdestotrotz stehen diese Unannehmlichkeiten der präoperativen Optimierung immer noch deutlich positiver da als die der IASK und des temporären Stomas.

5.3.1.1 Präoperative (par)enterale Ernährung

Erhöhte Entzündungswerte und ein schlechter Ernährungszustand präoperativ verschlechtern maßgeblich das postoperative Outcome bei Crohn-Patienten. (195) Dass die enterale Ernährung bei Exazerbationen des Morbus Crohn eine klinische Remission induzieren kann, wurde in Studien hinreichend belegt. In über 50% konnte durch dieses Vorgehen eine Remission erreicht werden. (196) Die pathophysiologischen Mechanismen sind bis heute nicht endgültig geklärt.

Der Studie von Zerbib und Kollegen (132) folgten im Anschluss einige weitere, die sich ebenfalls mit der präoperativen Optimierung bei Crohn Patienten beschäftigten. Besonders erfolgreich untersuchten Li et al. den Einfluss von exklusiver enteraler Ernährung auf das Outcome von Patienten mit enterokutanen Fisteln bei Crohn Patienten mittels einer retrospektiven Studie. Zwischen 2001-2011 wurden 2 Gruppen von 123 Patienten mit penetrierendem Crohn verglichen. Gruppe 1 wurde drei Wochen präoperativ enteral ernährt. (n=55) und die Gruppe 2 wurde ohne vorherige enterale Ernährung operiert. Die Veränderungen des Serum-Albumins und des CRP-Levels wurden gemessen und mit denen der Gruppe 2 verglichen. In Gruppe 1 zeigten sich zum Operationszeitpunkt niedrigere CRP-Level und höhere Albuminspiegel als in Gruppe 2. Die präoperativ ernährten Patienten zeigten ein deutlich geringeres Risiko IASK zu entwickeln als die Vergleichsgruppe: (3,6% vs. 17,6%). (197)

Auch Smedh et al. konnten demonstrieren, dass ein schlechter Ernährungszustand mit dem Auftreten von IASK postoperativ korreliert. (198) Im Zuge der präoperativen Optimierung mittels Abszessdrainage und Antibiotikagabe, wurde in dieser Studie den Patienten zusätzlich eine enterale hochkalorische Ernährung zugeführt. Postoperativ traten bei keinem der 42 Patienten IASK auf.

Jacobson et al. analysierten den Effekt von total parenteraler Ernährung auf 15 Crohn-Patienten in Bezug auf frühe postoperative Komplikationen (innerhalb von 30 Tagen). 13 dieser Patienten unterzogen sich einer ileokolischen Resektion, ein Patient bekam eine Sigmaresektion und bei einem Patienten wurden die Ränder einer jejunokolischen Anastomose reseziert. 8 von 15 Patienten litten unter einer Ileitis-Crohn. In der Vergleichsgruppe von 105 Crohn-Patienten ohne parenterale Ernährung traten in 7,6% postoperativ IASK auf. In der Gruppe mit totaler parenteraler Ernährung gab es keine Komplikationen. Die Dauer der präoperativen totalen parenter-

alen Ernährung soll laut dieser Studie ca. 18 Tage präoperativ erfolgen, um postoperativen Komplikationen vorzubeugen. (199)

Um die idealen Endpunkte von präoperativer enteraler Ernährung zu evaluieren, führten Zhu und Kollegen eine prospektive randomisierte Studie mit 91 Crohn Patienten durch. Der Endpunkt in Gruppe 1 mit 44 Patienten war die Verbesserung der Malnutrition (Serum-Albumin >35 g/L; Gewichtszunahme mind. 3kg), in Gruppe 2 wurde bei 47 Patienten die Reduktion der Entzündungswerte angestrebt (CRP <8 mg/L). Die exklusive enterale oder total parenterale Ernährung präoperativ verbesserte Serum-CRP, Serum-Albumin und den CDAI-Wert in beiden Gruppen. Die Patienten in der Gruppe 1 hatten insgesamt höhere Albumin-Spiegel und konnten mehr Gewicht zunehmen, als die Vergleichsgruppe. Die postoperative Komplikationsrate, die Stoma-Rate und die Rezidivrate waren in beiden Gruppen gleich. Die temporäre Stoma-Rate betrug in beiden Gruppen ca. 21%. Die IASK-Rate betrug 4,3%. Da die Reduktion der Entzündungszeichen schneller erreicht werden konnte als die Verbesserung der Malnutrition und bezüglich des Outcomes als gleichwertig betrachtet wurde, wurde dieser Endpunkt von den Autoren favorisiert. (200)

Bei Kindern konnte sogar eine Überlegenheit von alleiniger enteraler Ernährung bei Morbus Crohn gegenüber dem Einsatz von Steroiden in der Schubbehandlung gezeigt werden. So konnten nicht nur unerwünschten Nebenwirkungen von Steroiden vermieden werden, sondern zusätzlich positive Wirkungen auf den Heilungsverlauf der Mukosa gezeigt werden. Zusätzlich können enteral ernährte Kinder besser Gewicht zulegen und profitieren von einem guten Vitamin D-Status. Zum Langzeitverlauf gibt es jedoch wenige Studien. Jedoch vermutet man, dass die enterale Ernährung bei pädiatrischen Crohn Patienten langfristig auch die Rezidivrate reduziert. Leider konnten die positiven Ergebnisse der enteralen Ernährung im Vergleich mit Steroiden analog nicht bei erwachsenen Crohn-Patienten gezeigt werden. (201)

Bereits im Jahr 2000 erschien eine Metaanalyse von Heuschkel und Kollegen, in der 147 Kinder mit einem Schub des Morbus Crohn aus fünf Studien eingeschlossen wurden. Die alleinige enterale Ernährung wurde mit dem Einsatz von Steroiden verglichen. Die Remissionsinduktion durch enterale Ernährung allein gelang genauso gut wie mit Steroiden, Nebenwirkungen wie Wachstumsverzögerungen konnten vermieden werden. (202) In einer chinesischen Studie war der Effekt der enteralen Ernährung bei 10 Kindern sogar erfolgreicher als die Anwendung von Steroiden bei 18

Vergleichspatienten. Die Remissionsrate in der Gruppe der enteral ernährten war höher, die Wachstumsrate besser und die Nebenwirkungen geringer. (203) Gerade bei neu diagnostiziertem Crohn, der mild bis moderat verläuft wird der Einsatz von enteraler Ernährungstherapie bei Kindern dem Einsatz von Steroiden vorgezogen. (204, 205) Die Frage, ob diese Strategie als Prävention der postoperativen Morbidität wirksam ist, bleibt jedoch unbeantwortet.

5.3.1.2 Präoperative Abszessdrainage

Die Therapie intraabdomineller Abszesse bei Crohn Patienten kennt verschiedene Ansätze. Die antibiotische Behandlung gehört immer dazu. Zusätzlich wird mittels Abszessdrainage entweder versucht, eine Resektion gänzlich zu verhindern, oder man benutzt die perkutane Abszessdrainage als Überbrückungsmaßnahme (*bridging*) bis zur endgültigen Operation. Durch eine präoperative Entlastung der Abszesse soll hier das Operationsrisiko vermindert werden.

5.3.1.2.1. Abszessdrainage als definitive Therapie

Eine Studie von Bermejo und Kollegen analysierte 128 Fälle von abdominellen Abszessen bei Crohn Patienten. Postoperative Abszesse wurden ausgeschlossen. 54 Patienten (42%) wurden mit Antibiose allein behandelt. 23% (n=30) bekamen eine perkutane Abszessdrainage, wobei die Drainage als definitive Therapie angesetzt war. Die dritte Gruppe, 34% (n=44), wurde initial operiert. Bei 11 Patienten (9%) konnte der Abszess auf Grund der Lokalisation nicht drainiert werden. Nur in 30% (n=9) der drainierten Patienten gelang hierdurch eine endgültige Therapie der Abszesse. Von den drainierten Patienten traten bei 6 (19%) postinterventionell Komplikationen auf. Am Ende der Studie, 12 Monate nach der initialen Behandlung, wurden 84 (66%) von 128 Patienten schließlich operiert. (206)

Nguyen und Kollegen untersuchten 95 Patienten mit abdominellen Abszessen bei Morbus Crohn. Hier wurde die Abszessdrainage ebenfalls als definitiver Therapieansatz untersucht. 55 wurden mit einer Drainage versorgt, die verbleibenden 40 Patienten unterzogen sich direkt einer Operation mit Laparotomie mit oder ohne Darmresektion. Die 5-Jahres-Rezidiv-Wahrscheinlichkeit war in beiden Gruppen vergleichbar hoch. Allein die aktive Ileitis besaß einen positiven prädiktiven Wert zur Rezidivwahrscheinlichkeit des intraabdominellen Abszesses. (207)

Gutierrez und Kollegen untersuchten prädiktive Variablen zur Wahl der Methode zur Sanierung von Crohn-Abszessen. Von 66 Crohn-Patienten wurden 29 initial operiert, 37 bekamen eine Drainage. Auch hier wurde mittels Abszessdrainage versucht, eine Operation im Verlauf zu verhindern. Höheres Alter, längere Dauer der Symptome, keine erkennbaren Fisteln, Immunsuppressiva-Einnahme und fehlender abdomineller Loslass-Schmerz prädestinierte zur Wahl der perkutanen Abszessdrainage. Ein Drittel der Patienten mit perkutaner Drainage mussten innerhalb eines Jahres trotzdem operiert werden. (131)

Eine Studie von Lobatón und Kollegen verglich in einer retrospektiven Studie ebenfalls die chirurgische Abszesssanierung mit der perkutanen Drainage als definitive Therapie. 44 Crohn Patienten, die spontan einen intraabdominellen Abszess entwickelten, wurden eingeschlossen. 22 von ihnen wurden initial operiert (Gruppe 1), 22 bekamen eine Drainage (Gruppe 2). Therapeutischer Erfolg wurde definiert als Beseitigung der Abszesse und kein Wiederauftreten innerhalb eines Jahres. Die Erfolgsrate in Gruppe 1 betrug 95,5%, in Gruppe 2 waren es nur 27,2%: 16 Patienten, bei denen die Abszesssanierung durch die Drainage nicht gelang, mussten operiert werden. In 31% dieser Operationen traten Komplikationen auf und führten zu chirurgischen Rezidiven. 2 Patienten mussten sogar drei Mal und ein Patient vier Mal operiert werden. Die Stoma-Rate zwischen beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant unterschiedlich - 25% vs. 13,6%. Die Gesamt-Komplikationsrate in Gruppe 1 und 2 war etwa gleich hoch mit 44% vs. 54%. Die Autoren der Studie kamen zu dem Schluss, dass die chirurgische Abszesssanierung der perkutanen Drainage überlegen ist. (130)

In einer retrospektiven Studie von Xie et al wurden 10 Crohn-Patienten mit intraabdominellen Abszess initial mit einer Drainage versorgt, um eine Operation zu verhindern (Gruppe 1), 13 Patienten erhielten eine chirurgische Abszessdrainage (Gruppe 2). Bei 9 von 13 Patienten in der Gruppe der Operierten traten Komplikationen auf. 9 Patienten in Gruppe 2 wurden mit einem Stoma versorgt. In der ersten Gruppe bekam nur ein Patient ein Stoma. In der Gruppe 1 wurden 6/10 drainierten Patienten dennoch später operiert. (208)

In einer retrospektiven Studie von Rypens et al. mit 14 pädiatrischen Crohn-Patienten wurden 16 abdominelle Abszessdrainagen durchgeführt um eine Operation zu verhindern. Bei 12 dieser Patienten wurde dennoch eine Resektion des betroffenen

Darmsegments mit primärer Anastomose angeschlossen. In nur zwei Fällen konnte also eine Operation im Verlauf vermieden werden. (209)

In einer retrospektiven Studie von Dotson et al wurden 30 pädiatrische Fälle mit intraabdominellem Abszess bei Morbus Crohn analysiert. Initial erhielten 18 von ihnen eine medikamentöse Therapie, 10 bekamen eine Drainage und 2 wurden sofort operiert. Nach nur einem Jahr mussten bereits 67% aus der Gruppe der medikamentös behandelten Kinder operiert werden. Aus der Gruppe der Drainageanlage waren es 60%. Hier mussten somit 20 von 30 Patienten mit intraabdominellem Abszess am Ende der Nachsorge operiert werden, wobei die Nachsorge im Schnitt 12 Monate betrug. (210)

Einige Studien kamen zu dem Ergebnis, dass die perkutane Abszessdrainage als definitive Therapie wenig erfolgreich ist, wenn enterale Fisteln nachgewiesen wurden. (211–213) Weitere Risikofaktoren, die eine perkutane Abszessdrainage versagen ließen, wurden konträr diskutiert. Hierzu gehörten die Einnahme von Steroiden und das Vorliegen multipler Abszesse.

Wenn eine definitive Abszesssanierung durch eine Drainage fehlschlägt, kommt es im Verlauf zu gehäuften postoperativen Komplikationen und verlängertem Krankenhausaufenthalt. (214) Deshalb wird die perkutane Abszessdrainage in vielen anderen Studien als präoperative Optimierungsmaßnahme (also als *Bridging* Verfahren zur Operation) verstanden. Die endgültige Operation mit oder ohne Darmresektion erfolgt dann einige Wochen später.

5.3.1.2.2. Abszessdrainage als Bridging zur Operation

Müller-Wille et al. untersuchten in einer Studie aus dem eigenen Haus 25 Crohn-Patienten mit einem intraabdominellen Abszess, die alle operiert werden sollten. 12 Patienten erhielten eine präoperative Abszessdrainage bei den restlichen 13 konnte auf Grund einer ungünstigen Lokalisation nicht drainiert werden. Die Gesamt-IASK-Rate betrug 48%. Die IASK Rate betrug 69% bei Patienten ohne präoperative Drainage und 25% bei Patienten mit der präoperativen Drainage. (145) Der Unterschied war signifikant. Auch die Langzeitprognose der nicht-drainierten Patienten war schlechter als die der Gruppe mit präoperativer Abszessdrainage. Die 1-Jahres Rezidivrate betrug 8% in der Drainage-Gruppe und 33% bei Patienten ohne Drainage. (p=0,046)

Eine aktuellere Arbeit von Bafford et al. kam jedoch zu dem Ergebnis, dass die präoperative Abszessdrainage keinen Einfluss auf die postoperative IASK Rate bei 70 Patienten mit intraabdominellem Abszess hatte. 54% bekamen präoperativ eine Abszessdrainage als Überbrückung zur geplanten Operation (Gruppe 1), 46% wurden gleich operiert (Gruppe 2). In der Gruppe 1 traten in 14,3% septische Komplikationen auf, in Gruppe 2 waren es 31,3%. Hier wurde jedoch die Wundinfektion mit zu den septischen postoperativen Komplikationen gezählt. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch die Stoma-Rate unterschied sich nicht zwischen beiden Gruppen. (22,9% vs. 29,1%) In drei Fällen wurde die geplante Operation langfristig verschoben. Die Abszesssanierung war hier zwar durch die Drainage erfolgreich, jedoch traten im Verlauf der Erkrankung erneut Komplikationen auf, die dann eine chirurgische Intervention erforderlich machten. Umstritten ist, ob die Größe des Abszesses auf den Erfolg oder das Versagen einer perkutanen Drainage als präoperative Optimierung Einfluss nimmt. (215)

Poritz und Kollegen untersuchten 19 Patienten, bei denen eine Abszessdrainage als präoperative Maßnahme angewendet wurde. 16 Patienten unterzogen sich im Verlauf einer ileokolischen Resektion mit primärer Anastomose, 3 Patienten erhielten ein Stoma. 5/19 (26%) Patienten erlitten postoperativ Komplikationen. Zwei Patienten erlitten ein ileokolisches chirurgisches Rezidiv 18 und 87 Monate postoperativ, beide aufgrund eines Rezidivs an der Anastomose. Bei einem Patienten kam es zu einem pelvinen Abszess, der therapeutisch drainiert werden konnte. Limitiert ist diese Studie jedoch durch die geringe Patientenzahl. (214)

Die oben bereits ausführlich beschriebene Studie von Zerbib und Kollegen analysierte eine Studiengruppe von 78 Crohn-Patienten mit penetrierender Ileitis. 37 von ihnen hatten einen intraabdominellen Abszess. Davon konnten jedoch nur 11 (30%) präoperativ drainiert werden. (149)

Nicht zu unterschätzen ist somit der Anteil an Patienten, bei denen die Drainage der Abszesse aufgrund von schwer zugänglicher Lokalisation nicht möglich ist. In einer Studie von Jawhari et al war eine perkutane Abszessdrainage in 27% nicht möglich. (216) Bei Müller-Wille waren es gar 50% (145).

Die aktualisierte Leitlinie von 2014 empfiehlt die Abszessdrainage als Bridging Verfahren im Gegensatz zu dem Versuch einer definitiven Abszessdrainage. Eine primär

operative Sanierung soll nur dann durchgeführt werden, wenn der Abszess interventionell nicht zugänglich ist oder oberflächlich liegt. Die Empfehlungen in der deutschen Leitlinie beruhen auf der hohen Rezidivrate nach interventioneller Abszessdrainage sowie auf der hohen Morbidität bei Übersehen eines intraabdominellen Abszesses. (94)(214)(210)

5.3.1.3 Absetzen der präoperativen Medikation

Die Datenlage zum Einfluss von Immunmodulatoren auf das Risiko der Crohn-Operationen ist nicht eindeutig. Metaanalysen und Studien zum Thema der präoperativen Medikation bei Crohn Patienten wurden unter 5.2 ausführlich diskutiert. Die meisten Medikamente bleiben kontrovers diskutiert. Einzig die hochdosierte Steroidtherapie scheint zu einem vermehrten postoperativen Auftreten von IASK zu führen. In vielen Zentren ist man deshalb dazu übergegangen, Steroide präoperativ - wenn möglich - auszuschleichen und alle anderen Medikamente, TNF- α -Hemmer, Methotrexat, Azathioprin usw. abzusetzen. Trotz widersprüchlicher Datenlage empfehlen die aktualisierten Leitlinien von 2014 das perioperative Absetzen der immunsuppressiven Therapie bzw. die Reduktion von Prednisolon auf unter 20mg pro Tag. (94)

5.3.2 Stomaanlage

Trotz der positiven Erfahrungen mit der präoperativen Optimierung in einigen oben erwähnten Studien, wird es stets einen Anteil der Patienten geben, bei denen die Optimierungsmaßnahmen nicht komplett durchgeführt werden können: Patienten mit Abszess an unzugänglichen Lokalisationen, Patienten mit mangelnder Compliance, Patienten mit sehr schweren Symptomen, bei denen die Optimierungsmaßnahmen abgebrochen werden müssen, Patienten in einem sehr schlechten, nicht korrigierbaren Zustand und schließlich die Notfälle. Eine Resektion ohne Anastomosierung – d.h. eine zweizeitige Resektion - ist oft die einzige Option für diese Patienten. Systematische Untersuchungen zu den Ergebnissen der zweizeitigen Resektionen bei Patienten mit penetrierender Ileitis sind jedoch rar und keine dieser Studien beschäftigt sich mit den Langzeitergebnissen.

Laut einem Review aus dem Jahr 2005, sind CED die häufigste Ursache für die Anlage eines Ileostomas in England. Kolostomata werden dagegen hauptsächlich bei kolorektalen Karzinomen angelegt. (217) Insgesamt leben derzeit ca. 120.000 Men-

schen in Deutschland mit einem Stoma, 80% von ihnen mit einem Kolostoma und nur 11% davon mit einem Ileostoma. Die Zahl der Neuanlagen von Ileostomien ist rückläufig, was auf verbesserte Operationsmethoden zurückgeführt wird. (218)

5.3.2.1 Stomarate in der Literatur

Das Risiko, im Verlauf der Crohn-Erkrankung Stomaträger zu werden, steigt mit der Anzahl der Krankheitsjahre. Laut einer Studie von Post et al. müssen fast 20% aller Crohn-Kranken mit dem Erhalt eines permanenten Stomas rechnen und ca. 45% sind mindestens einmal in 30 Krankheits-Jahren Stomaträger gewesen. (219)

In Myrelids Studie aus dem Jahr 2009 wurden 492 abdominelle Operationen bei Crohn-Patienten ausgewertet. Von 492 Operationen waren 149 Stoma-Anlagen, das entspricht einer Stomarate von 30%. 125 Patienten litten unter einem penetrierenden Phänotyp. Zur Verteilung der Krankheitslokalisation machen die Autoren keine Angaben. 40% aller Patienten mit penetrierendem Crohn bekamen primär ein Stoma. Von 149 Patienten, die primär ein Stoma bekamen, war bei 42% präoperativ ein intraabdomineller Abszess oder eine Fistel festgestellt worden. Die Stoma-Rate aller elektiven Operationen betrug 23%, die der „dringenden“ Eingriffen (definiert als Operationen, die innerhalb einer Woche nach Aufnahme durchgeführt wurden) war besonders hoch und lag bei 73% und die Stoma-Rate bei notfallmäßigen Operationen betrug 62% (definiert als Operation, die innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme durchgeführt wurde). (165)

Colombel et al. analysierten 270 Darmresektionen. In diese Studie wurden notfallmäßige Operationen eingeschlossen. 20% der Patienten wurden wegen „Fisteln oder Perforation“ operiert, 46% wurden aufgrund einer „Stenose“ operiert und in 33% lautete die Indikation „Therapierefraktärität“. 26% aller Patienten bekam primär ein Stoma. Die postoperative IASK-Rate des Gesamtkollektivs lag bei 5%. (170)

In einer 2015 veröffentlichten Arbeit von Morar et al. wurden 20 von 163 Patienten mit ileokolischen Resektionen bei Crohn-Patienten primär ohne Anastomosenanlage operiert. Dies entspricht einer primären Stoma-Rate von 13%. (112)

In einer Metaanalyse aus den USA wurde die Therapie von 3296 Crohn-Patienten mit intraabdominellen Abszessen ausgewertet. 25,3% der Crohn Patienten mit einem

intraabdominellen Abszess, die operiert wurden, bekamen ein Stoma. Ob primär oder sekundär ist aus der Arbeit nicht ersichtlich. (220)

In einer chinesischen Arbeit von Zhu und Kollegen mit 91 Crohn Patienten betrug die temporäre Stoma-Rate 22%. Hier wurden ausschließlich elektiven Operationen eingeschlossen. Die Indikation zur Diskontinuitätsresektion wurde gestellt, wenn intraoperativ ein Abszess vorlag, wenn ein massives intestinales Ödem vorlag oder wenn >2 Anastomosen angelegt werden mussten. Die Rückverlagerung erfolgte 3-6 Monate postoperativ. (200)

Eine Studie von Tzivanakis et al. analysierte 207 Patienten mit Ileozökalresektion bei Morbus Crohn: 83,6% mit primärer Anastomosierung und 16,4% ohne Anastomosierung. In der Stoma-Gruppe traten keinerlei Komplikationen auf. Die IASK-Rate in der Anastomosengruppe lag bei 11%. Die Indikation zur Anlage eines temporären Ileostomas war in 9 Fällen ein distaler Befall, in 9 Fällen das Vorliegen von 2 oder mehr Risikofaktoren (Malnutrition, Steroid-Einnahme, Abszess, Fisteln und Notfallmäßige Operation) und in 16 Fällen entweder eine Obstruktion oder eine Phlegmone. (221) 17 von 34 Stomata konnten innerhalb von 12 Monaten ohne Komplikationen zurückverlagert werden. Die 17 weiteren blieben über die Nachsorgezeit hinaus bestehen - entweder aufgrund des Patientenwunsches oder wegen weiterhin aktiver distaler Erkrankung.

Goyer und Kollegen verglichen in einer prospektiven Studie das Outcome von 124 laparoskopischen ileokolischen Resektionen bei Morbus Crohn. Gruppe 1 beinhaltete 54 Patienten mit komplexer Erkrankung, die definiert als Vorliegen von intraabdominellen Fisteln (43%), Abszess (30%) oder Rezidive nach ileokolischen Resektionen (27%). Gruppe 2 bestand aus 70 Patienten mit unkomplizierter Erkrankung, die aufgrund von Therapierefraktarität oder Stenose operiert wurden. In der Gruppe 1 betrug die primäre Stoma-Rate 39%, in Gruppe 2 nur 9%. ($p < 0,001$) In der Gruppe 2 bekamen 2 weitere Patienten aufgrund von Anastomoseninsuffizienz sekundär ein Stoma. Beide wurden 3 und 4 Monate später ohne Komplikationen zurückverlagert. Die Indikation zur zweizeitigen Operation wurde gestellt, wenn 2 oder mehr folgender Risikofaktoren vorlagen: Hypoalbuminämie, präoperative Steroideinnahme, Abszess und/oder Fistel bei Operation und rezidivierender Crohn. (126)

Die höchste Stoma-Rate in der Literatur findet sich in einer Studie von Melton und Kollegen, die ein Patientenkollektiv von 104 Crohn-Patienten analysierten, die sich ileokolischen Resektionen aufgrund von ileosigmoidalen Fisteln unterzogen. Hier erhielten 53 Patienten, also 51%, primär ein temporäres Stoma. Es handelte sich hierbei jedoch um die Anlage von protektiven Ileostomata. IASK traten in 12% aller Fälle auf. Zur Rückverlagerung werden keine Angaben gemacht. (194)

5.3.2.2 Studie von Myrelid et al (2012)

Die schwedische Studie von Myrelid et al. war die erste, welche die zweizeitige ileokolische Resektion als Strategie der Morbiditätsreduktion systematisch untersuchte. Sie soll daher etwas ausführlicher vorgestellt werden. Es wurde eine retrospektive Studie mit 132 Patienten durchgeführt, die sich einer Ileozökalresektion unterzogen. Zwischen 1995-2006 wurden 146 Operationen ausgewertet. Die Autoren identifizierten aus dieser Patientengruppe 76 „Hochrisiko“-Patienten mit mindestens 2 der folgenden Risikofaktoren für Anastomosenskomplikationen: Präoperative Thiopurineinnahme, Steroidtherapie, vorbestehende Kolokolische Anastomose, präoperative intraabdominelle Sepsis, Hypoalbuminämie, Anämie, Leukozytose, Notfalloperation. Von diesen 76 Patienten wurden 19 zweizeitig operiert und 57 einzeitig. Die Patienten in Myrelids Studie, die zweizeitig operiert wurden, erhielten ein Split-Stoma. Im Gegensatz zum endständigen Ileostoma werden hier sowohl der zuführende als auch der abführende Schenkel ausgeleitet und vorher an der Hinterwand miteinander vernäht. Der Begriff wird in der Einleitung unter 1.6.3.6.4 näher erläutert. Von den 87% der einzeitig operierten (n=127) erhielten also 57 (45%) eine primäre Anastomose *obwohl* zwei oder mehr der oben genannten Risikofaktoren vorlagen. 70 der 127 konnten dann in die „low-risk“ Gruppe eingeordnet wurde, weil sie weniger als 2 der genannten Risikofaktoren aufwiesen. Die Autoren verglichen nun die postoperativen Ergebnisse in diesen drei Gruppen: High Risk ohne Anastomose (n=19), high-risk mit Anastomose (n=57) und low-risk mit Anastomose (n=70). Die Gruppen waren hinsichtlich, Geschlecht, Alter, Steroideinnahme usw. vergleichbar.

In der Gruppe der niedrig-Risiko-OPs (= einzeitige Operation) lautete die Hauptindikation in 68% (48/70) Obstruktion (Stenose). Penetrierender Phänotyp kam hier nur 2 Mal vor (3%).

In der Hochrisiko-Gruppe (ebenfalls einzeitig Operierte) wurden 29 wegen einer obstruktiven Komponente operiert (51%) und nur 21% (12/57) wegen penetrierenden Ereignissen.

In der Split-Stoma-Gruppe wurden nur 16% (also 3 Fällen) wegen einer Obstruktion operiert. Die Hauptindikation in der Stoma-Gruppe war der penetrierende Krankheits-typ in 63%. (12 Mal) Wie die Indikation bei den fehlenden 4 Eingriffen lautete, ist aus der Arbeit nicht ersichtlich

Kein Patient wurde unter Einnahme von TNF- α -Hemmern operiert.

Von den 57 Hochrisiko-Patienten, die einzeitig operiert wurden, entwickelten 11 (19%) innerhalb von 30 Tagen postoperative IASK; dagegen keiner der 19 Patienten, die zweizeitig operiert wurden. Außerdem war die Summe der Operationen in der Gruppe der zweizeitig operierten gleich hoch wie die in der Gruppe der einzeitig operierten, was vor allem auf die zahlreichen Revisionseingriffe in der Gruppe der einzeitig operierten zurückzuführen war.

Der Mittelwert der Zahl der Risikofaktoren in der Split-Stoma -Gruppe betrug 3,5 zum Zeitpunkt des Eingriffs und 0,2 als das Stoma zurückverlagert wurde. Die Anzahl der Operationen betrug $1,9 \pm 1,5$ (Mittelwert \pm SD) nach Anastomosenanlage und $2,0 \pm 0,2$ nach Stomaanlage. Die stationären Liegezeiten betrugen im Durchschnitt $20,9 \pm 35,6$ Tage nach primärer Anastomosierung und nur $17,8 \pm 10,4$ Tage nach Diskontinuitätsresektion. ($p=0.74$)

Die Reanastomosierung in der Gruppe der zweizeitig Operierten erfolgte 3-6 Monate später, durchschnittlich nach 5 Monaten. Die Rückverlagerung konnte durch die Split-Stoma-Anlage in allen, außer in einem Fall, ohne eine Laparotomie durchgeführt werden.

Ein Patient aus der High-risk Gruppe mit primärer Anastomose verstarb an postoperativen Komplikationen.

Ergebnisse zusammengefasst:

- Komplikationsrate gesamt: In der Hochrisiko-Gruppe mit primärer Anastomose 39% (Gruppe 1), Stoma-Gruppe 58% (11/19) (Gruppe 2) , Low-Risk-Gruppe 24% (17/70) (Gruppe 3), $p=0.14$

- Anastomosenkomplikationen innerhalb von 30 Tagen: Gruppe 1: 19% (11/57); Gruppe 2: 0%, Gruppe 3: 3% (2/70), $p=0,032$
- Anastomosenkomplikationen innerhalb von 3 Monaten postoperativ: Gruppe 1: 23% (13/57); Gruppe 2: 5% (1/19), Gruppe 3: 3% (2/70), $p=0,09$

Myrelid et al. zogen die Schlussfolgerung, dass die Risikofaktoren für die Entwicklung von IASK durch die Anlage eines Split-Stomas, also ein primär zweizeitiges Vorgehen, reduziert werden können und dadurch weniger Anastomosenkomplikationen auftreten. Gleichzeitig sind die Liegezeiten bei den zweizeitig operierten kürzer und die Anzahl der durchgeführten operativen Eingriffe geringer. (222)

5.3.2.3 Studie von Morar et al (2015)

Eine weitere retrospektive Studie von Morar und Kollegen analysierte die Morbiditätsreduktion durch zweizeitige Resektion bei Crohn-Patienten. Es wurden 175 Eingriffe (ileokolische Resektionen mit und ohne Anastomose *und* Stoma-Rückverlagerungen) bei 163 Crohn-Patienten in die Studie eingeschlossen.

- Gruppe 1: 142 Ileokolische Resektionen mit Anastomose bei 142 Patienten
- Gruppe 2: 33 weitere Eingriffe bei 21 Patienten
 - ➔ 20 Ileokolische Resektionen mit Stoma-Anlage und 13 Stoma-Rückverlagerungen

In dieser Arbeit handelte es sich in 15/20 Stoma-Anlagen um die Anlage eines Split-Stomas und in 5 Fällen um die Anlage eines vorgeschalteten proximalen protektiven Ileostomas.

In der Gruppe 1 handelte es sich ausschließlich um Patienten mit terminaler Ileitis (58%). In der Gruppe 2 waren es Patienten mit L1 und L3 nach Montreal-Klassifikation (42%). Insgesamt litten 46% des Patientenkollektivs an einem penetrierenden Phänotyp.

Die Gesamt-IASK-Rate betrug 9,7%. In Gruppe 1 ($n=142$) entwickelten 13 Patienten postoperative IASK (9%). Die Patienten der Gruppe 2 ($n=33$) wurden primär mit einem Stoma versorgt und entwickelten in 12% IASK. ($p=0,2$)

Bei den IASK in Gruppe 1 handelte es sich in 7 Fällen um die Bildung von enterokutanen Fisteln und in 6 Fällen kamen Anastomoseninsuffizienzen vor. In 3 Fällen musste erneut operiert werden, 2 Mal wegen der Bildung von enterokutanen Fisteln und in einem Fall wegen einer Anastomoseninsuffizienz mit einer enterokutanen Fistel. In Gruppe 2 gab es 4 IASK Fälle. In einem Fall kam es zu einer Anastomoseninsuffizienz, trotz proximaler protektiver Stoma-Anlage. In 3 IASK-Fällen kam es zu einer enterokutanen Fistel nach Stoma-Rückverlagerung. Die IASK-Rate bei Rückverlagerungsoperationen betrug somit 23,1% (3/13). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass stets die primäre Anastomosierung dem zweizeitigen Vorgehen vorzuziehen ist.

5.3.2.2.1 Vergleich der Patientenkollektive aus beiden oben erwähnten Studien mit dem eigenen Kollektiv

Myrelid schloss Patienten mit ileokolischem Crohn in seine Studie ein. Vermutlich sind es wie in unserer Studie vor allem Patienten mit der L1 Lokalisation. Leider stellt der Autor nicht dar, wie viele Patienten einen gleichzeitigen Kolonbefall haben, also die L3-Lokalisation der Erkrankung aufweisen. In unsere Studie wurden zum Zwecke der Homogenität ausschließlich Patienten mit L1 Lokalisation eingeschlossen.. Unterschiede gibt es auch hinsichtlich des Krankheitsphänotyps. Bei Myrelid et al wird zwischen stenosierendem und penetrierendem Typ zwar unterschieden, beide werden jedoch in die Studie mit eingeschlossen. Wenn man die Anzahl der Operierten mit penetrierendem Phänotyp addiert (wir beziehen uns hier auf die Angabe „intraabdomineller Abszess oder Fistel“), so kommt man auf 42/146 Betroffene mit Befallsmuster B3. Das entspräche somit einem Anteil von 29%, denen wir 100% gegenüberstellen. Allerdings ist es ungewöhnlich, dass lediglich 29% der Patienten in der Hochrisikogruppe einen B3-Befall hatten. Es muss vermutet werden, dass Patienten ohne nachweisbare Fistel/Abszess unter „Obstruktion“ geführt wurden, obwohl ein Anteil dieser Patienten Konglomerattumore (=inflammatory mass, =B3) aufwiesen.

Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug in unserer Studie 36 Jahre. In der schwedischen Studie waren die Patienten im Durchschnitt etwa 5 Jahre älter.

Die 132 Patienten waren insgesamt im Durchschnitt 1,8 Mal voroperiert. Wenn wir nur die Hochrisikopatienten betrachten waren es sogar 2,1 Voroperationen. In unserer Studiengruppe waren 35% der Patienten voroperiert.

Morars Patientenkollektiv bestand zu 46% aus Patienten mit penetrierendem Phänotyp und über die Hälfte der eingeschlossenen Patienten wiesen eine Ileitis, L1, auf. Die Patienten waren zum Operationszeitpunkt ebenfalls durchschnittlich 36 Jahre alt. Etwa die Hälfte der einzellig operierten Patienten war voroperiert. Angaben zu Patienten, die primär zweizeitig operiert wurden, fehlen.

5.3.2.2 Vergleich der Komplikationsraten

In der Gruppe der zweizeitig Operierten betrug die IASK Rate bei Myrelid et al. 0%. Die Summe der IASK Raten beider Operationen: der Resektion ohne Anastomose und der Stomarückverlagerung zusammen, ergibt jedoch eine IASK Rate bei den Stomaträgern von 5%. In unserer Studie betrug die gesamte (primäre Resektion + Stomarückverlagerung) IASK-Rate in der Gruppe der zweizeitig-Operierten 7%. Somit ist dieses Ergebnis vergleichbar. Allerdings war die Patientenzahl in der Arbeit von Myrelid mit n=76 vergleichsweise klein.

In der Gruppe der primär Anastomosierten (high-risk Gruppe + low-risk Gruppe) traten bei Myrelid et al in 12% der Fälle intraabdominelle septische Komplikationen auf. In der high-risk Gruppe mit der primären Anastomose betrug die IASK Rate 23% innerhalb von 3 Monaten. In unserer Studie, bei der es sich nur um Hochrisikopatienten handelt, betrug die IASK-Rate in der Gruppe mit Anastomose 33%. Unser Patientenkollektiv mit Hochrisikopatienten war jedoch fast dreimal so groß.

Ein wichtiger Grund für die abweichenden Komplikationsraten zwischen den Studien (unsere, Myrelids und Morars) ist wohl die Zusammensetzung des Patientenkollektivs. Obwohl die Patienten in der schwedischen Arbeit ebenso als high-risk- bezeichnet werden, wiesen „nur“ 24 von 54 intraabdominelle Fisteln oder Abszesse auf. Der exakte Anteil der Patienten mit penetrierendem Befall bleibt unklar.

Letztendlich ist das Hauptmanko der schwedischen Studie neben der geringen Anzahl der ausgewerteten Resektionen das Fehlen von Langzeitergebnissen. Myrelids Studie beinhaltete nur 3 Monate Follow-up. In unserer Studie waren es 54 Monate.

In Morars Studie betrug die IASK-Rate der einzeitig Operierten 9%, was im Vergleich zu unseren Daten ein wesentlich besseres Ergebnis ist. Auch in dieser Studie fehlen jedoch die Langzeitergebnisse. Zudem handelt es sich bei nur der Hälfte der Patienten in Morars Studie um das penetrierende Befallsmuster B3. Die IASK-Rate bei den primär zweizeitig Operierten betrug in Morars Studie 12% (Erstopoperation + Rückverlagerung). Bei 13 Stoma-Rückverlagerungen kam es in 23 % zu IASK. In unserem Kollektiv lag die Gesamt-IASK-Rate der primär zweizeitig Operierten bei 9% (Erstopoperation + Stoma-Rückverlagerung) und die IASK-Rate bei Rückverlagerungs-Operationen bei 12%. Die Gesamt-IASK-Raten aus der Stoma-Gruppe beider Studien (unsere und Morar) sind somit vergleichbar, die Stoma-Rückverlagerungen verliefen in unserem Kollektiv mit weniger Komplikationen.

5.3.2.2.3 Vergleich der operativen Strategien

Der größte Unterschied zwischen unserer Studie und der Studie von Myrelid fand sich in der Stomatechnik. Bei Myrelid wurde ein sog. Split-Stoma angelegt. Dabei wird das blind verschlossene Kolon ebenfalls in den Stomakanal ausgeleitet. Damit kann bei der Rückverlagerung eine Laparotomie vermieden werden. Bei uns wurde dagegen ausschließlich ein endständiges Ileostoma ausgeleitet. Somit musste im Rahmen der Rückverlagerung stets laparotomiert werden. Morar schloss in seine Studie auch 5 Patienten ein, die ein protektives Ileostoma bekamen.

5.3.2.2.4 Vergleich der Stoma-Qualität: endständig versus doppeläufiges (Split-) Stoma

Da es derzeit kaum Daten über die Anlage, die Versorgung, die Rückverlagerung und die Komplikationsraten bei Split-Stomata gibt, behelfen wir uns mittels Arbeiten über die Anlage und Komplikationsrate bei doppeläufigen Ausgängen versus endständigen Stomata. Denn wie oben beschrieben ist das Split-Stoma dem Loop-Stoma in Aufbau und Anlage ähnlich.

Eine Arbeit aus dem Jahr 2000 verglich die endständigen versus doppeläufige Ileostomata bei Patienten mit Colitis ulcerosa und Zustand nach Proktokolektomie. Erfasst wurden Operationsdauer, Wundinfektionsraten, Re-Operationsraten, stationärer Aufenthalt, Hautirritationen, Bedarf an professioneller Stoma-Pflege, Gesamtkosten

und nicht zuletzt Patienten-Zufriedenheit. Das endständige Stoma war hier in den meisten Punkten dem doppelläufigen überlegen: Die Wundinfektionsrate war bei Loop-Ileostomata fast doppelt so hoch, auch Hautirritationen waren hier ausgeprägter, dauerten länger an und traten mehr als doppelt so oft auf. Auch die Stoma Pflegekraft wurde im Durchschnitt fünf Mal in 113 Tagen bis zur Rückverlagerung gebraucht, in der endständigen Stoma-Gruppe waren es nur 2 Hausbesuche innerhalb von durchschnittlich 140 Tagen bis zum Wiederanschluss. Die Gesamtkosten betrugen das Doppelte bei den doppelläufigen Stomaträgern. Die Patienten mit endständigem Stoma waren rückblickend eher in der Lage an sozialen Aktivitäten teilzunehmen. (223) Eine endständige Ileostoma-Rückverlagerung muss allerdings über eine Laparotomie geschehen, während bei einem Loop-Ileostoma-Verschluss in der Regel die parastomale Inzision ausreichend ist.

Diese Daten lassen darauf schließen, dass es sich bei der Methode mittels Anlage eines endständigen Ileostomas, wie in unserer Studie durchgeführt, um das Stoma mit der höheren Qualität handelt. Es ist leichter zu versorgen und hat für den Patienten weniger unerwünschte Nebenwirkungen.

5.3.2.2.5 Unterschiede in der präoperativen Darmvorbereitung

Die präoperative mechanische Darmvorbereitung („Darmspülung“) wird bei M. Crohn Patienten seit 2004/2005 in Deutschland und in Schweden grundsätzlich nicht durchgeführt, in den USA ist sie vielerorts ein präoperativer Standard geblieben. Leider gehen beide Autoren – Morar und Myrelid – nicht darauf ein, ob bei deren Patienten die präoperative Darmvorbereitung durchgeführt wurde. Dieser Faktor könnte jedoch potenziell die Unterschiede zwischen den Studien erklären.

5.3.2.4 Komplikationsraten bei Stoma-Anlage allgemein

Obwohl die Anlage eines Stomas stets mit der Intention geschieht, dem Patienten weitere Beschwerden, Unannehmlichkeiten, rezidivierende Eingriffe oder potentiell lebensbedrohliche Komplikationen zu ersparen und Schmerzen zu lindern, entsteht auch eigene, stoma-spezifische Morbidität - z.B. Hautirritationen, Undichtigkeit der Versorgung, unangenehmer Geruch, vermindertes Teilnehmen an zuvor gern betriebenen Aktivitäten und Ängste/Depressionen. (224) Da das Stoma nach der Operation

geschwollen und schmerzhaft sein kann, sind Sorgen und Scham über das veränderte Körperschema verständlich und müssen ernst genommen werden. (225)

Die Komplikationen nach Stoma Anlage werden in frühe (<1 Monat) und späte (>1 Monat) eingeteilt. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick.

Tabelle 7: Stoma-Komplikationsraten (226)

Frühe Komplikationen in %	Späte Komplikationen in %
Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts (20-29)	Hautirritation (12-43)
Hautirritation (6-42)	Stenose (2-15)
Haut und/oder Muskel Dehiszenz (7-25)	Parastomale Hernie (0-25)
Retraktion (3-35)	Schlechte Stomalokalisation (8-43)
Infektion, Abszess (2-15)	Prolaps (2-25)
Nekrose (1-34)	
Ileus (2-7)	
Blutung (2-3)	

Die Gesamt-Komplikationsrate nach Stomaanlage beträgt etwa 34%, davon sind 28% Frühkomplikationen, d.h. sie treten innerhalb von einem Monat nach der Anlage auf. Nur 6% sind Spätkomplikationen. Die meisten der unerwünschten Ereignisse sind Hautirritationen (12%). Andere sind Schmerzen durch fehlerhafte Lokalisation, Nekrose bzw. Ischämie, parastomale Hernien, Retraktion, Prolaps und Ileus. Die meisten der Komplikationen treten offenbar nach Anlage eines Loop-Ileostomas auf (75%). (227, 228)

In einer prospektiven Studie von Parmar et al. wurden 192 Patienten mit frühen Stomakomplikationen eingeschlossen. Nach Ileostomaanlage kommen hier frühe Komplikationen in nur ca. 18% vor, bei Kolostomata hingegen waren es mehr, nämlich 31%. Die Gesamtkomplikationsrate lag bei 27%. (n=52) (229)

Eine Studie aus Finnland schloss 119 Patienten mit Kolostoma und Ileostoma in ihre Studie ein. Mittels Fragebogen wurde eine Komplikationsrate von 30% eruiert. Patienten mit Ileostoma waren subjektiv in einer besseren physischen und mentalen Verfassung und berichteten in ihrem Sozialverhalten weniger eingeschränkt zu sein als Patienten mit Kolostomata. (230)

Eine multizentrische aktuelle Studie aus der Türkei schloss 462 Patienten mit allen Stomaformen in eine retrospektive Studie ein. Die Rate der frühen Komplikationen lag bei 28.4%. Auch hier war die Komplikationsrate bei doppelläufigen Ileostomata höher als die bei endständigen Ileostomata (24.2% vs. 19.2%). Der Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant. Außerdem waren die Komplikationsraten bei bösartigen Grunderkrankungen höher als bei gutartigen (31,1% vs. 20.3%). (231)

Bezüglich der Risikofaktoren zur Entwicklung von Komplikationen nach Stoma-Anlage scheint man sich in vielen Punkten einig zu sein. Ein paar, die in Bezug auf unsere Arbeit relevant erscheinen, sollen hier genannt werden. Dazu zählen:

- Alter, CED, BMI
- Komorbiditäten, Diabetes, ASA-Status, keine präoperative Markierung der Stoma-Stelle
- Notfallmäßiger Eingriff (226)

5.3.2.5 Lebensqualität mit Stoma

Abgesehen von all den Fakten zu Komplikationsraten nach Stomaanlage, darf auch der individuelle Wunsch des Patienten und seine Lebensqualität nicht außer Acht gelassen werden. Die Ängste und Voreingenommenheit gegenüber einem künstlichen Darmausgang sind vielfältig und nachvollziehbar. Um die Lebensqualität von Patienten mit Stoma adäquat erfassen zu können, sind multiple Fragebögen und Scores entworfen worden. Bisher gibt es jedoch noch keine einheitlichen, validierten, klinischen Indices, die objektiv die Stomafunktion messen und beurteilen können. Denn die individuelle Funktion eines Stomas wirkt sich nachgewiesenermaßen auf die Lebensqualität des Patienten aus. (232)

Der Einfluss auf die Lebensqualität kann wie folgt beschrieben werden:

- Physische Probleme wie z.B. Hautirritation, Schlafstörungen, Foetor, unkontrollierbare Gasausscheidung mit Geräusch- und Geruchsentwicklung, Einschränkungen bei Heben von schweren Gegenständen, Einschränkungen in Aktivität und Bewegung, Ernährungsumstellung, sexuelle Funktionsstörungen, Libido Verlust (233)
- Psychologische Probleme wie z.B. Ängste, Scham, Depressionen, Ekel

- Ökonomische Aspekte z.B. durch Verlieren des Jobs, konsekutiv verringertes Einkommen (234)

Diese Störungen können durch verschiedene Variablen beeinflusst werden. Beispielsweise verändern die präoperative Aufklärung, die Markierung der Stomaausleitungs-Stelle, die postoperative Patientenschulung und auch die Art des Stomas das Outcome in Bezug auf die Gewöhnung an einen Anus praeter als auch die Komplikationsrate. (235)

In einer relativ kleinen Studie mit nur 34 Patienten mit Ileostoma bei Crohn-Patienten ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied der Lebensqualität zwischen Patienten mit Loop- und endständigem Ileostoma. (236) Der Fragebogen beinhaltete 5 Parameter bezüglich der Stomafunktion und ob Hilfe bei der Stomaversorgung benötigt wird, die Frequenz des Wechsels von Stomaversorgung, die Diät und die Fähigkeit normaler Alltagsaktivität nachzugehen.

Um die Lebensqualität bei Stomaträgern besser objektivieren zu können wurde 2006 von Baxter et al. der „Stoma Quality of Life Scale“ für Stomaträger erarbeitet. (237) Dieser besteht aus 21 Punkten, die sich auf drei Bereiche fokussieren:

1. Arbeit und Soziales Umfeld (6 Unterpunkte)
2. Sexualität und Körperfunktionen (5 Unterpunkte)
3. Stoma Funktion (6 Unterpunkte)

Zusätzlich werden finanzielle Aspekte (1 Unterpunkt), Hautirritation (1 Unterpunkt) und Gesamtzufriedenheit (2 Unterpunkte) bewertet.

Die Montreux Studie befragte 4700 Stomaträger mittels dem „Stoma Quality of Life Index“. Dieser Index umfasst 34 Unterpunkte und sieht Fragen zu folgenden Themen vor: psychisches Wohlbefinden, physisches Wohlbefinden, Körperbild, Schmerz, sexuelle Aktivität, Ernährung, Umgang mit dem Stoma, Patientenzufriedenheit, Verbesserung im medizinischen Bereich, Selbstvertrauen, Annahme von Hilfe und Unterstützung mit dem Stoma und soziale Angelegenheiten. Insgesamt kann maximal eine Punktzahl von 100 erreicht werden. Null Punkte bedeuten somit die geringste mögliche Lebensqualität. Dieser sogenannte SQLI wurde in 16 Europäischen Ländern validiert und angewendet. Von diesen waren allerdings nur 16% Ileostoma-Träger. Von allen Patienten litten nur 4% unter einem Morbus Crohn. Der Großteil waren Karzi-

nompatienten. (70%). Der durchschnittliche Wert stieg 3 Monate nach Stoma Anlage stark von ca. 62 auf 73,3 Punkte an. Je länger die Krankenhausentlassung her war, desto höher war auch der SQLI (=Stoma Quality of Life Index). Außerdem hatten diejenigen Befragten, die mit der Pflege und Betreuung insgesamt zufrieden waren, auch eine höhere Punktzahl. Auch die Beziehung zur Stoma-Pflegeschwester korrelierte mit der Gesamtzufriedenheit. Insgesamt lässt dies die Aussage zu, dass eine intensive Betreuung, vor allem 3-6 Monate postoperativ, die Lebensqualität mit Stoma deutlich verbessern kann. (238) Patienten brauchen also nach Stoma Anlage Unterstützung, Ermutigung und Anleitung durch geschultes Personal.

Eine Folgestudie aus dem Jahr 2010 in Spanien verwendete ebenfalls den oben genannten SQLI. Hier waren 25% Ileostoma-Träger. Hier wurden jedoch auch - im Unterschied zur Montreux-Studie - temporäre Stoma-Träger eingeschlossen. Diese machten einen großen Teil von 40,5% aus. Auch hier stieg die Lebensqualität innerhalb von 3 Monaten nach Stomaanlage um 14 Punkte deutlich an. Die Gesamtpunktzahl von 72,8 Punkten nach 3 Monaten war sehr ähnlich zu dem Ergebnis der Montreux-Studie. (239) Man kann hieraus schlussfolgern, dass sich die Lebensqualität von Patienten mit temporären und permanenten Stoma 3 Monate nach Anlage nicht wesentlich unterscheidet.

In einer retrospektiven Arbeit aus dem Jahr 1999 wurden 141 Patienten mit Ileostoma befragt. Die Befragung fand jedoch bis zu 37 Jahre nach Stoma-Anlage statt. Bei 71% der elektiv operierten und 55% der notfallmäßig operierten wurde die Stomalokalisation präoperativ markiert. Von den 75 elektiven Operierten waren 84% mit der präoperativen Aufklärung zufrieden, bei den Notfällen waren es nur 63%. Interessanterweise wünschten sich nur 28% (n=40) der Patienten mit Ileostoma zum Zeitpunkt der Befragung eine Rückverlagerung. Davon waren 23 Patienten notfallmäßig operiert worden. Zudem musste sich keiner dieser Ileostoma Patienten einer Revisions-Operation, z.B. zur Lokalisationsveränderung unterziehen. (240)

Eine Arbeit aus dem Jahre 2007 analysierte mittels Fragebögen die Lebensqualität von Crohn-Patienten mit und ohne Stoma. Hier handelte es sich um Betroffene, die unter symptomatischen perianalen Fisteln gelitten hatten. Interessanterweise kam man zu dem Ergebnis, dass Personen, die mit einem Anus praeter lebten, tatsächlich von einer höheren Lebensqualität berichteten als die Patienten ohne Stoma. (241) Natürlich gilt es hier zu berücksichtigen, dass Personen, die präoperativ mit rezidivie-

renden perianalen Fisteln zu kämpfen hatten, eventuell besser mit einem Stoma leben können, als Patienten die, wie Patienten mit terminaler Ileitis in unsere Studie, keine solcherlei Schwierigkeiten hatten.

Der Unterschied zwischen permanenten und temporären Stomata liegt wohl nicht so sehr im pflegerischen Aufwand, sondern vielmehr in der psychologischen Sichtweise der Patienten. Bei temporären Stomata ergaben Befragungen, dass eine große Ungewissheit hinsichtlich der Rückverlagerung und dem Bedürfnis nach wiederhergestellter Selbstkontrolle über die Ausscheidung von Körperflüssigkeiten bestand. (242)

Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2002 beschäftigte sich mit Arbeiten zur Lebensqualität bei Crohn-Patienten allgemein. Hier kam man zu dem Ergebnis, dass die Lebensqualität direkt mit der Aktivität der Erkrankung korreliert. Demnach war die Lebensqualität bei Patienten in Remission deutlich besser als in einem akuten Schub. (243) Somit kann spekuliert werden, dass Patienten, die besonders schwer krank waren, die beispielsweise unter starken Symptomen und Fisteln gelitten hatten, möglicherweise von einem Stoma profitieren können. Insbesondere dann, wenn die Rückverlagerung geplant und frühzeitig (!) durchgeführt werden kann. Auch in unserem Patientenkollektiv handelt es sich um Hochrisikopatienten, die unter intraabdominellen Fisteln oder Abszessen gelitten hatten. Bei beinahe allen Patienten konnte die Rückverlagerung innerhalb von 6 Monaten durchgeführt werden, so dass die Reduktion der Lebensqualität – wenn überhaupt – nur gering sein dürfte. Eher umgekehrt – die Lebensqualität dürfte in unserem Patientenkollektiv bei den zweizeitig operierten gestiegen sein. Was allerdings fehlt, ist der Vergleich der Lebensqualität zwischen den ein- und zweizeitig operierten. Das Auftreten der postoperativen Komplikationen dürfte dabei einen erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität gehabt haben.

5.3.2.6 Rückverlagerung des endständigen Ileostomas –Daten aus der Literatur

Hauptsächlich befassen sich Arbeiten zu Ileostoma-Rückverlagerung mit Operationen nach Dickdarmperforation, z.B. bei Divertikulitis oder die Eingriffe bei Kolonkarzinomen. Hier gibt es generell zwei verschiedene Strategien: Entweder man entscheidet sich für die Hartmann-Operation, also die Resektion des betroffenen Kolonabschnitts, den Blindverschluss des Rektums und die Anlage eines Kolostomas. O-

der man geht den Weg der primären Anastomosierung von Colon descendens und Rektum und schafft ein protektives Loop-Ileostoma proximal der Bauhin'schen Klappe. Zur Rückverlagerung dieser Art von Stomata gibt es viele Daten. Die Rückverlagerung des Loop-Ileostomas gelingt in ca. 88% laut einer aktuellen Veröffentlichung. Der Hartmann-Wiederanschluss ist in ca. 75% der Fälle erfolgreich. (244). Der größte Unterschied zu unserer Studiengruppe mag wohl im Alter des Patientenkollektivs und natürlich in der Grunderkrankung liegen. Denn Patienten in der oben beschriebenen Studie waren durchschnittlich 73 Jahre alt.

In einer niederländischen Studie wurde eine Wiederanschluss-Rate nach Hartmann-situation von nur 45% erreicht. Anastomoseninsuffizienzen nach Wiederanschluss traten in 16% der Fälle auf. Hier wurde der Loop-Ileostoma-Verschluss in 75% durchgeführt, das Patientenkollektiv war jedoch sehr klein. (n=19) (245)

Ein Abstract aus dem Jahr 2015 analysiert die Stoma-Rückverlagerungsrate bei 29 Patienten mit Crohn-Colitis und perianalem Befall. Auch hier handelt es sich um 25 Loop-Ileostomata und 4 Loop-Kolostomata. Hier wurde eine Rückverlagerungsrate von 76% (19/25) erreicht. Der mediane Follow-Up Zeitraum betrug 33 Monate. (246) Die chirurgische Rezidivrate dieser Patienten war jedoch sehr hoch und betrug 79% (15/19). Schließlich wurden 7/19 Patienten definitive Stomaträger. (36.8%) Doch auch diese Daten können nicht direkt auf unsere Studie bezogen werden, da das Patientengut und die Stoma-Form nicht mit unserem Kollektiv übereinstimmt. Es scheint jedoch offensichtlich, dass der perianale fistulierende Phänotyp einen ungünstigen Einfluss auf die Rückverlagerungsrate hat.

Eine Studie aus dem Jahr 2015 von Sier et al. beschäftigt sich mit der Rückverlagerungsrate bei primär temporären Ileostoma-Anlagen. Eingeschlossen wurden alle Patienten im Zeitraum von 2001-2012 an einem niederländischen Krankenhaus, die ein temporäres Loop-Ileostoma oder ein temporäres endständiges Ileostoma bekamen. Von 485 temporären Stomata wurden insgesamt 359 nach einem medianen Zeitintervall von 5,9 Monaten zurückverlagert (74%). Somit verblieben 26% der Patienten ungeplant dauerhafte Stomaträger. Nur 52 dieser 485 Stomata wurden wegen chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen angelegt. 59% der CED-Ileostomien konnten zurückverlagert werden. Die Rückverlagerungs-Rate allein für endständige Ileostomata betrug 53%. In 5% lehnte der Patient die Rückverlagerung ab, in weiteren 12% war die Rückverlagerung technisch oder durch hohe Komorbidität nicht

möglich und in den restlichen 9% war die Rückverlagerung zum Zeitpunkt der Erhebung noch nicht abgeschlossen. Die Faktoren, die unabhängig voneinander die Zeit bis zur Rückverlagerung verlängerten, waren der intraabdominelle Abszess und das endständige Ileostoma. Die Morbiditätsrate bei Stomarückverlagerung betrug insgesamt 31%, die Mortalität 0,9% (n=5). Außerdem wurde bei 20 Personen (5,5%) eine erneute Stoma-Anlage notwendig. Die erneute Stoma-Anlage allein nach Rückverlagerung endständiger Ileostomata lag sogar bei 12 %. In dieser Arbeit war die Rückverlagerungsrate bei doppelläufigen Ausgängen der von endständigen überlegen. Zudem konnten diese schneller - nach einem kürzeren Zeitintervall - und mit kürzerer Liegedauer durchgeführt werden. (247)

In einer retrospektiven Studie von Musters et al. aus dem Jahr 2016 werden Komplikationsraten bei Rückverlagerungsoperationen bei Ileostomata untersucht. Eingeschlossen wurden 309 Patienten, von denen 280 mit Loop-Ileostoma und 29 mit endständigem Ileostoma operiert wurden. Das Kollektiv wurde in 2 Gruppen eingeteilt. Gruppe A wurde im Zeitraum 2004-2010 operiert, Gruppe B wurde im Zeitraum 2010-2014 rückverlagert. Die postoperative Morbiditätsrate nach 30 Tagen war hier gering und lag bei Gruppe A bei 11% und Gruppe B bei nur 4%. Der mediane Zeitintervall bis zum Wiederanschluss betrug 22 Wochen (= 5.1 Monate). Insgesamt musste bei 28/309 Patienten (9%) erneut ein Stoma angelegt werden. Die Reduktion der Morbiditätsrate in Gruppe B wurde dadurch erreicht, dass ein erfahrener Chirurg für kolorektale Chirurgie die Operation durchführte. Ein Risikofaktor für postoperative Komplikationen war das endständige Ileostoma im Vergleich zum Loop- Ileostoma. In wieviel Prozent die Rückverlagerung bei den allein endständigen Ileostomata gelang, ist aus der Studie nicht ersichtlich. (248)

Insgesamt lässt dies die Schlussfolgerung zu, dass ein endständiges Ileostoma zwar das Stoma mit der höheren Qualität bezüglich der Versorgung und Lebensqualität für den Patienten ist, es jedoch eine niedrigere Rückverlagerungsrate als das doppelläufige Stoma aufweist.

5.3.2.7 Komplikationen nach Rückverlagerung von endständigen Ileostomata

Ileostoma-Verschluss ist mit einer signifikanten Morbiditätsrate vergesellschaftet, die in der Literatur zwischen 17 und 67% stark variiert. (249) Die Mortalitätsrate wird mit

bis zu 0,4% angegeben. (250) Diese Angaben beziehen sich jedoch hauptsächlich auf Loop-Ileostomaanlage bei kolorektalem Karzinom oder Divertikulitis. Die häufigste Komplikation nach Stoma-Rückverlagerung ist die Wundinfektion, ca. 20%. (251)

In einer niederländischen Studie aus dem Jahr 2010 wurde aufgrund der oben genannten Vor- und Nachteile des Loop-Ileostomas die Ileostomaform modifiziert. Es wurde ein endständiges Ileostoma in gewohnter Weise angelegt, das distale Ende wurde verschlossen und subkutan vernäht. Der efferente Schenkel war zusätzlich mit dem afferenten vernäht, um eine Laparotomie bei Wiederanschluss zu verhindern. (252)

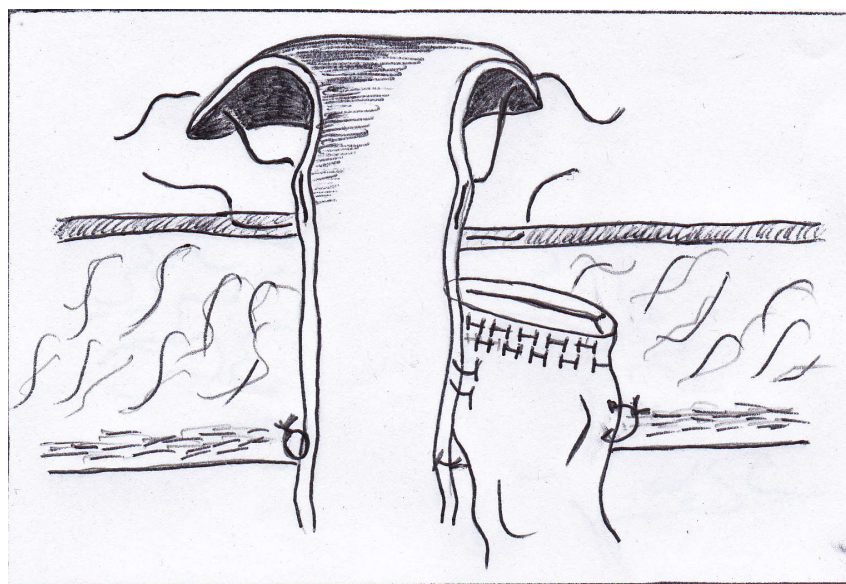


Abb. 6: modifiziertes endständiges Ileostoma gemäß (252)

In dieser Studie wurden 66 Patienten eingeschlossen. N=39 (59%) wurden wegen eines kolorektalen Karzinoms operiert, n=10 (15%) wegen einer Divertikulitis und nur n=2 (3%) aufgrund von CED. Die Rückverlagerung gelang in 63/66 (95%) Fällen nach einem medianen Zeitintervall von 5 Monaten. Die Komplikationsrate bei Rückverlagerung betrug 25%. (n=16) Bei 6 Patienten trat postoperativ nach Rückverlagerung eine Anastomoseninsuffizienz auf, alle mussten erneut operiert werden, 4 von ihnen bekamen erneut ein Stoma. In 5 dieser Fälle trat die Anastomoseninsuffizienz jedoch an der distalen Anastomose (also an der durchs Stoma geschützten) auf. Nur ein Patient erlitt eine Insuffizienz an der neu gesetzten Anastomose (1,6%). Außerdem trat 3 Mal (4,8%) ein Ileus und in 4 Fällen (6,3%) eine Wundinfektion auf. Bei 6 Patienten (9,5%) trat postoperativ eine Hernie auf. In nur einem Fall erfolgte der Wiederanschluss durch eine Laparotomie. Die Mortalitätsrate bei Wiederanschluss-

soperationen betrug 0%. Der mediane Krankenhausaufenthalt nach Rückverlagerung betrug 5 Tage. (252)

In einer Studie aus dem Jahr 2007 wurden Rückverlagerungsoperationen nach proktivem Loop-Ileostoma bei CED- und bei Patienten mit maligner Grunderkrankung miteinander verglichen. Insgesamt wurden 48 Patienten eingeschlossen. Die Gesamtkomplikationsrate lag bei 18.7% (n=9). Insgesamt mussten 7/9 Patienten erneut operiert werden. 6 davon allein in der Gruppe der CED-Patienten. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen einen negativen Einfluss auf die Heilungstendenz der Anastomose haben und es so zu erhöhten chirurgischen Rezidiven kommt. (253)

Zu Komplikationsraten bei endständigen Ileostoma-Rückverlagerung allein bei Crohn Patienten gibt es keine Daten bis auf die weiter oben ausführlich diskutierte Studien von Myrelid (222) und Morar (112). Wobei die Anzahl der Patienten, bei denen die Rückverlagerung unternommen wurde in beiden Studien sehr niedrig war: 19 bei Myrelid und 13 bei Morar.

Die IASK-Rate nach Wiederanschlussoperation in unserer Studie betrug 12%. Bei Myrelid (222) waren es 5%, bei Morar (112) 23%. Trotz dieser vergleichsweise relevanten Komplikationsrate gelang der Wiederanschluss nach erneuter Stoma-Anlage nach einem weiteren Versuch in allen Fällen (n=4).

5.3.2.8 Zeitpunkt der Wiederherstellung der Darmpassage

Der Zeitpunkt der Stoma-Rückverlagerung könnte für das Outcome des Patienten bedeutend sein. Das Intervall zwischen der ersten und dem zweiten Eingriff wird in jeder Klinik unterschiedlich gehandhabt und unterliegt auch international großen Schwankungen. An den teilnehmenden Kliniken der vorliegenden Arbeit wurde es allein von der Rekonvaleszenz des Patienten abhängig gemacht und betrug im Mittel 4 Monate. Die meisten Chirurgen tendieren ebenfalls zum Wiederanschluss, sobald der Patient körperlich in der Lage ist und die Wiederherstellung der Darmpassage wünscht. Diese Variablen sind jedoch objektiv schwer messbar.

Pathophysiologisch ist bekannt, dass 10-14 Tage nach Stoma-Anlage inflammatorische Adhäsionen um das Stoma herum störend auf eine Rückverlagerung einwirken können. In einem Zeitraum von 6-10 Wochen scheinen diese wieder abzuklingen.

(247) Es gibt Studien, die zeigen, dass ausgewählte Patienten, die sich sehr schnell von dem Eingriff und der Grunderkrankung erholen, von einem schnellen Wiederanschluss innerhalb dieser 10-14 Tage postoperativ profitieren können. So wird eine lange Phase als Stoma Träger verhindert und die Kosten geringer gehalten. (254) Die Wundinfektionsrate kann zwar durch ein längeres Zeitintervall gesenkt werden, alle anderen Komplikationen bei frühem und spätem Anschluss waren jedoch vergleichbar. Der zweite Eingriff könnte sogar innerhalb des gleichen Krankenhausaufenthaltes geschehen. (255) In diesen Studien ging es jedoch ausschließlich um Loop-Ileostomata, welche zum Schutz distaler Anastomosen angelegt wurden. Die Daten sind daher nicht auf endständige Stomata übertragbar. Im Falle des protektiven Ileostomas soll lediglich gewährleistet werden, dass die geschützte Anastomose komplikationslos verheilt ist. Im Falle von endständigen Ileostomata bei M. Crohn Patienten geht es dagegen vor allem um die Wiederherstellung des Allgemein- und des Ernährungszustandes.

Da es sich bei dem Eingriff einer elektiven Stoma-Rückverlagerung allgemein um einen eher kleinen Eingriff handelt, gibt es die Theorie, dass der verspätete Wiederanschluss, der häufig beobachtet wird, oftmals operativ-logistische Gründe hat. Die niedrige Priorität des Wiederanschlusses bedingt, dass andere Eingriffe vorgezogen oder notfallmäßig vorgezogen werden. In Schweden bedingen die gesundheitsökonomische Aspekte und die allgemeine Wartezeiten auf eine Operation auch den Termin zur Rückverlagerung eines Stomas (Myrelid, persönliche Kommunikation). Es wird spekuliert, ob das bewusste Festlegen eines Rückverlagerungstermins bei Entlassung das Intervall zum Wiederanschluss verkürzen kann.

Ein systematisches Review betrachtete nur Loop-Ileostomata. Hier wurden 48 Arbeiten eingeschlossen und 6107 Fälle betrachtet. Die Autoren berechneten einen durchschnittliches Zeitintervall von Stoma-Anlage bis zum Wiederanschluss von 10,8 Wochen, also 2,5 Monate. Es unterstreicht die Vermutung, dass doppelläufige Ileostomata schneller rückverlagert werden können als endständige. (250)

Die oben zitierte Studie von Sier et al mit 485 primär temporären Ileostoma-Anlagen wiesen ein Wiederanschluss-Intervall von median 5,6 Monaten auf. Dies liegt sicherlich zum einen an den endständigen Ileostomata, die hier mit eingeschlossen wurden, zum anderen an der Vielfalt der zugrundeliegenden Diagnosen und möglicherweise eben auch an den gesundheitsökonomischen Gründen. (247)

In einer oben bereits erwähnten Studie von Van der Sluis aus dem Jahr 2010 wurden 66 Patienten mit temporärem endständigen Ileostoma untersucht. Die Patienten wurden hauptsächlich aufgrund von Kolorektalen Karzinomen und Divertikulitis operiert. Bei 63 Patienten, also in über 95%, gelang ein Wiederanschluss innerhalb von einem medianen Zeitintervall von 5 Monaten. Ein Patient war in der Zwischenzeit an den Folgen des kolorektalen Karzinoms verstorben, ein Patient lehnte die Rückverlagerung ab und ein weiterer ging bei dem Follow-up verloren. Ob das Intervall bis zum Wiederanschluss willkürlich oder nach klinischen Parametern festgelegt wurde ist aus der Studie nicht ersichtlich. (252)

Alles in allem herrscht also kein Konsens im Hinblick auf den richtigen Zeitpunkt der Stoma Rückverlagerung. Insbesondere Studien zum Wiederanschluss eines endständigen Ileostomas fehlen. Faktoren, die berücksichtigt werden müssen, sind der körperliche Zustand des Betroffenen, Eintreten einer Remission nach Diskontinuitätsresektion, Laborwerte und nicht zuletzt der Wunsch und die Lebensqualität des Patienten. Der individuell richtige Zeitpunkt muss so durch ein interdisziplinäres Abwägen von Internisten und Chirurgen getroffen werden.

5.4 Langzeitprognose

Um die Langzeitprognose bei Crohn-Patienten beurteilen zu können, muss vor allem die postoperative Rezidivrate betrachtet werden. Ein Rezidiv ist definiert als das wiederholte Auftreten von entweder Crohn-typischen Läsionen in der Endoskopie, das erneute Aufflammen der Symptome wie z.B. Durchfälle, Fieber und Bauchschmerzen oder rezidivierende Beschwerden, die zu einem erneuten chirurgischen Eingriff führen. Somit unterscheidet man ein endoskopisches von einem klinischen und einem chirurgischen Rezidiv. In vielen Studien taucht zusätzlich das radiologische Rezidiv auf, zu welchem es jedoch weniger Publikationen gibt. Deshalb möchte ich auf dieses in meiner Arbeit weniger eingehen. Die Rate dieser Rezidivformen nach ileokolischer Darmresektion ist sehr hoch. Bis zu 80% der Patienten entwickeln postoperativ Rezidive in einer oder mehreren der oben genannten Formen. (256) Die Schwierigkeit, die Häufigkeit auftretender Rezidive beurteilen und miteinander vergleichen zu können, besteht in der Vielfalt des Begriffs „Rezidiv“ und den unterschiedlichen Messmethoden sowie den nicht zu unterschätzenden Einfluss medikamentöser Therapien postoperativ. Auch der Nachsorgezeitraum spielt eine Rolle.

5.4.1 Die endoskopische Rezidivrate in der Literatur

Die Veränderungen, die durch eine Koloskopie detektiert werden können, werden nach dem Rutgeerts-Score eingeteilt. Dieser beurteilt das ileale Segment proximal der ileokolischen Anastomose anhand des Auftretens von aphtösen Crohn-typischen Veränderungen. (siehe Tabelle 8) Ein endoskopisches Rezidiv wird in den meisten Studien definiert, als Läsionen der Darmschleimhaut, bei denen ein Rutgeert's Score ≥ 2 berechnet wurde. (256)

Tabelle 8: Rutgeert's Score (257)

Rutgeerts Score	Beschreibung des endoskopischen Befundes
i0	Keine Läsionen
i1	≤ 5 aphtöse Läsionen
i2	≥ 5 Aphten neben normaler Mukosa, größere Läsionen mit Aussparungen oder Läsionen die auf die Anastomose begrenzt sind
i3	Diffuse aphtöse Ileitis mit entzündlicher Mukosa
i4	Diffuse Entzündung mit tiefen Ulcera, Wandverdickung und/oder Stenose

Ein endoskopisches Rezidiv nach Ileozökalresektion ist eine sehr häufige Problematik. (258) Innerhalb eines Jahres postoperativ wurden bei Crohn-Patienten an der proximalen Seite der Anastomose in bis zu 70% erneute Läsionen festgestellt. Regueiro et al. sprechen hier sogar von einer 84,6%igen endoskopischen Rezidiv-Wahrscheinlichkeit. (259) Diese hohe Zahl kommt aus Studien, bei denen Patienten postoperativ im Intervall von 6-12 Monaten endoskopierte wurden, und zwar unabhängig von auftretenden Beschwerden. Das endoskopische Rezidiv tritt postoperativ also meist als erstes auf. Die Zeit vom Eingriff bis zum endoskopischen Rezidiv beträgt im Durchschnitt 6 Monate bis 4 Jahre. (260, 261) Unter 6-Mercaptopurin Einnahme waren es nach 24 Monaten bei Hanauer et al. 43%, in der Placebo-Gruppe hingegen 64%. (262) Je nach Länge des Zeitintervalls findet man folglich in der Literatur Schwankungen in der endoskopischen Rezidivrate. Wenn man zehn verschiedene Studien betrachtet, so variiert diese zwischen 0-84% nach einem Jahr. Nach 5 Jahren bewegt sich die Rezidivrate zwischen 55-77% (hier wurden 3 Studien verglichen) und nach 10 Jahren Beobachtungszeit postoperativ findet man Angaben von

74%. (256) Insgesamt kann man sagen, dass das endoskopische Rezidiv wahrscheinlicher wird, je länger die Operation her ist.

Nur ca. 20% der endoskopischen Rezidive manifestieren sich auch klinisch. Das bedeutet, dass von 70 Patienten, bei denen sich Auffälligkeiten in der Endoskopie ergeben haben, tatsächlich nur ca. 14 symptomatisch werden. (263) Auf der anderen Seite hatten in einer Studie von Malireddy und Kollegen etwa 87% der Patienten mit endoskopischem oder radiologischem Rezidiv auch Beschwerden. (261) Es besteht also eine Diskrepanz zwischen endoskopischen Läsionen und klinischer Ausprägung. Eine etwas ältere Studie von McLeod und Kollegen aus dem Jahr 1997 beschäftigte sich mit operierten Crohn-Patienten, von denen 60% ileokolische Resektionen erhalten hatten. In einem Kollektiv konnten in 21% nur minimale endoskopische oder radiologische Veränderungen nachgewiesen werden, obwohl diese Gruppe ausgeprägte klinische Symptome zeigte. Auf der anderen Seite konnten bei 28% der asymptomatischen Patienten endoskopisch oder radiologisch schwere Rezidive detektiert werden (264).

Es besteht bisher kein Konsens bezüglich eines Zeitpunktes zur endoskopischen Kontrolle nach Ileozökalresektion. Yamamoto et al. legten diesen Stichtag 6 Monate postoperativ fest. In dieser Studie zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Schwere der endoskopischen Rezidive und dem der klinischen Rückfallrate. So entwickelten 100% der Patienten mit Rutgeert's-Score i4 innerhalb von 5 Jahren ein symptomatisches Rezidiv. Die Endoskopie bleibt Goldstandard zur Entdeckung von Rückfällen. Dabei kann nach Ileozökalresektionen mit der gewöhnlichen Koloskopie die Anastomosenregion gut beurteilt werden. Da dies ein sehr aufwändiges und invasives Verfahren ist, wurde nach Alternativen für dieses Vorgehen gesucht. Vielversprechend scheint so zur Vorhersage eines wahrscheinlichen Rezidivs nach Darmresektion die Bestimmung von Calprotectin und Lactoferrin im Stuhl. Diese wurden als Marker zur Bestimmung der Krankheitsaktivität entdeckt. Ein Cut-off Wert von 170 ug/g Calprotectin hatte in Studien eine 83%ige Sensitivität und 93%ige Spezifität das Risiko für ein klinisches Rezidiv vorherzusagen. Lactoferrin kam auf eine Sensitivität von 67% und Spezifität von 71% bei einem Wert von >140ug/g. (265)

5.4.1.1 Risikofaktoren für ein endoskopisches Rezidiv

Der Risikofaktor für ein postoperatives Rezidiv, der am meisten erforscht wurde und über den es die meisten Studien gibt, ist das Rauchen. Beispielsweise Cottone et al. betrachteten 182 Fälle von Crohn-Resektionen über 6 Jahre hinweg. Das Rauchen war mit einem höheren CDAI assoziiert und gleichzeitig mit einem erhöhten Risiko für ein endoskopisches Rezidiv. (266)

Eine Metaanalyse, die jedoch nicht nur Ileozökalresektionen einschloss, identifizierte den fistulierenden (=penetrierenden) Phänotyp als Risikofaktor für ein endoskopisches Rezidiv. (267)

Das Vorkommen von Granulomen ist ein histologisches Kennzeichen für Crohn-typische Läsionen. Es handelt es sich hierbei wohl ebenfalls um einen Risikofaktor, für die Entwicklung eines endoskopischen Rezidivs. So entwickelten Patienten mit Granulomen im OP-Präparat in 66% nach einem Jahr ein endoskopisches Rezidiv, in der Gruppe ohne diese Veränderungen waren es nur 48%. Doch auch für klinische und chirurgische Rezidive gibt es Hinweise, dass granulomatöse Veränderungen der Mukosa des Resektats einen Risikofaktor darstellen. (261, 268, 269)

Mehrere Studien wiesen auf einen deutlich positiven Effekt von Immunmodulatoren in Bezug auf die endoskopische Rezidivrate hin. Ob Biologica tatsächlich zur Prävention der endoskopischen Veränderungen geeignet sind, konnte nach wie vor nicht abschließend geklärt werden. Eine aktuelle Arbeit stammt von Kotze et al. und umfasste eine Studiengruppe von 168 Patienten, die ein Jahr nach Ileozökalresektion endoskopiert wurden. Die Operationen fanden im Zeitraum 2008-2012 statt. 96 Patienten erhielten postoperativ TNF- α -Hemmer, 72 wurden hingegen mit anderen Medikamenten behandelt. Die Gruppe, die Biologika bekam, wies allerdings insgesamt eine längere Krankheitsdauer, mehr vorhergegangene Resektionen und mehr offene Operationen auf. Hinsichtlich des Alters, des Geschlechts und des perianalen Befalls gab es hingegen keine Unterschiede. Die endoskopische Rezidivrate in der ersten Gruppe betrug 26% (25/96), in der zweiten Gruppe waren es 33,3% (24/72); $p=0,31$. Somit konnte eine adäquate Prävention durch TNF- α -Hemmer nicht bewiesen werden. (46) Hier muss jedoch bedacht werden, dass die „kränkeren“ Patienten postoperativ primär mit Biologika behandelt wurden, sobald der Patient zwei oder mehr der folgenden Risikofaktoren für ein Rezidiv aufwies: vorhergegangene Resektion, perforierender Krankheitstyp, perianaler Befall und Rauchen. Es bleibt also unklar, ob der

präventive Effekt der TNF-Hemmer deshalb nicht statistisch signifikant war, weil hier von vorne herein das kränkere Patientengut behandelt wurde.

5.4.2 Die klinische Rezidivrate in der Literatur

Ein klinisches Rezidiv wird definiert als ein Crohn's Disease Activity Index (CDAI) von >150 oder ein CDAI-Anstieg um >60 Punkte. Die durchschnittliche Dauer von Operation bis zum klinischen Rezidiv beträgt etwa 5 Jahre. (260)

Nach 5 Jahren beträgt die klinische Rezidivrate in der Literatur 17-55%. Studien berichteten von einer klinischen Rezidivrate nach Primäroperation von 43% nach einem Follow-up von 6,8 Jahren. (116) Das Risiko für die Entwicklung eines klinischen Rezidivs steigt somit mit zunehmender Nachsorgezeit. Nach 10 Jahren berichten Aratari et al. von einer Rezidivrate von 52%. (270) Nach 20 Jahren steigt die klinische Rezidivrate dann auf 72-73% an. (57)

5.4.2.1 Risikofaktoren für ein klinisches Rezidiv

Rauchen ist, wie oben bereits erwähnt, ein potenter Risikofaktor auch für die Entwicklung eines klinischen Rezidivs. So hatten in einer Studie aus dem Jahr 2005 69% der Raucher am Ende des Beobachtungszeitraumes von 5 Jahren erneut Symptome. In der Gruppe der abstinenten waren es hingegen nur 23%. ($p=0,02$) So war das symptomfreie Intervall bei den Zigarettenkonsumenten erheblich verkürzt. (130 Wochen versus 234 Wochen) (271)

Als zweiter Risikofaktor, der in verschiedenen Studien einheitlich mit dem klinischen Rezidiv assoziiert wird, ist der penetrierende Phänotyp. (272)

Auch das Vorkommen von Granulomen im Operationspräparat ist wohl, wie oben bereits erwähnt, mit einem klinischen Rezidiv vergesellschaftet. (273)

Die Art der Anastomose wurde durch die Einführung von Staplern genauer unter die Lupe genommen. Es konnte jedoch kein Unterschied zwischen Hand genähter oder gestapelter Anastomose in Bezug auf die Rezidivrate gefunden werden. (260, 261)

Auch der Befall der Resektionsränder stand eine Zeit lang unter Verdacht, Rezidive vermehrt auszulösen. So wurden Entfernungen von der entzündeten Segment zum proximalen Resektionsrand zwischen 2 cm und 12 cm miteinander verglichen. Ein

klinisches Rezidiv kam in 33% bei der sparsameren Resektion und in 29% bei der ausgedehnteren vor. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Einen interessanten Ansatz zur Risikominimierung eines klinischen Rezidivs machten Aratari et al. im Jahr 2007. Hier wurden 2 Gruppen hinsichtlich der Rezidivrate verglichen: Gruppe 1 waren die frühzeitig operierten, d.h. diejenigen Patienten, bei denen die Diagnose des Morbus Crohn erst im Rahmen der Laparotomie gestellt wurde. Somit hatten diese Patienten vorher keinerlei Medikamente zur Therapie erhalten. Die zweite Gruppe waren Betroffene, bei denen die Diagnose Crohn schon länger bekannt war. Sie wurden mit den üblichen Medikamenten behandelt und erst operiert, als diese zur Remissionserhaltung nicht mehr ausreichend waren. 10 Jahre nach der Operation war das Risiko für ein klinisches Rezidiv in Gruppe 1 deutlich geringer als in der Gruppe 2. Dieser Unterschied konnte jedoch nicht für ein chirurgisches Rezidiv bestätigt werden. (270) Somit könnte ein frühes chirurgisches Eingreifen zu einer verlängerten Remissionserhaltung postoperativ führen.

5.4.3 Die chirurgische Rezidivrate in der Literatur

Die chirurgische Rezidivrate bezeichnet die erneute Notwendigkeit für eine Darmresektion. In der Literatur gibt es diesbezüglich Angaben von 4-25% (140) nach 5 Jahren und von 35% (273) bis zu 50% innerhalb von 10 Jahren nach Erstoperation.

In einem Review von Cottone et al. wird nach einem Jahr eine chirurgische Rezidivrate von 5% angegeben. Dabei war bei ca. 70% dieser Patienten ein Jahr postoperativ bereits ein endoskopisches Rezidiv gesehen worden. Davon waren jedoch nur 20% symptomatisch. (274)

In einer Studie von Riss et al aus dem Jahr 2013 wurden 203 Patienten mit ileokolischen Crohn-Resektionen analysiert. Hier betrug die chirurgische Rezidivrate nach einem medianen Follow-up von 8,6 Jahren 15,8%. (275)

Die Schwierigkeit, die chirurgische Rezidivwahrscheinlichkeit adäquat beurteilen zu können, liegt in den Unterschieden der medikamentösen Rezidivprophylaxe und in der Definition des Begriffs chirurgisches Rezidiv. Insbesondere der Einfluss der Immunsuppressiva auf die postoperative chirurgische Rezidivrate ist weiterhin nicht gänzlich geklärt. So berichteten Riss et al. kürzlich von einer chirurgischen Rezidivra-

te von nur 8,6% nach 8 Jahren bei Patienten, die mit Azathioprin prophylaktisch behandelt wurden. (276)

In unserem Patientenkollektiv betrug die chirurgische Rezidivrate innerhalb von 5 Jahren in beiden Gruppen 18%. Wenn man nun die Ursache der erneuten Notwendigkeit für einen Eingriff genauer betrachtet, kommt man zu einem interessanten Ergebnis: In der Gruppe 1, die einzzeitig operierten Patienten einschloss, wurde in 28 von 29 Rezidiven eine penetrierende Ileitis festgestellt. Nur einmal war der Operationsgrund eine persistierende Sekundärfistel am Colon sigmoideum. Folglich waren in 96% der Rezidivfälle erneut Läsionen im Bereich der Anastomose aufgetreten, die weiter reseziert werden mussten. In der Gruppe der primär zweizeitig operierten Patienten hingegen ergab sich zwar die gleiche chirurgische Rezidivrate von 18% (n=5), jedoch war hier nur in einem Fall eine penetrierende Läsion an der ileokolischen Anastomose für die erneute Resektion verantwortlich. In weiteren 3 Fällen war ebenfalls eine nicht adäquat ausbehandelte Sekundärfistel zum Sigma für das chirurgische Rezidiv verantwortlich. Diese Problematik soll noch in einem späteren Abschnitt dieser Arbeit aufgegriffen werden. Die Rezidivrate an der ileokolischen Anastomose unterschied sich zwischen den beiden Gruppen daher in unserer Studie doch statistisch signifikant. Es erweckt den Anschein, als würde der primäre Verzicht auf die Anastomosierung die chirurgischen Rezidive in der Anastomosenregion vermeiden können. Besonders deutlich wird der Unterschied in der chirurgischen Rezidivrate, wenn man alle Patienten, die sich jemals einer Diskontinuitätsresektion unterzogen hatten, mit denen vergleicht, bei denen die Anastomose stets erhalten wurde. Eine Anastomosenkomplikation, die NICHT mit Schaffung eines endständigen Ileostomas behandelt wird, liefert wohl die entscheidende Grundlage für die Notwendigkeit, später wieder zu operieren.

Die Risikofaktoren, die bei uns mit der Entwicklung von chirurgischen ileokolischen Rezidiven vergesellschaftet waren, sind: vorausgegangene Darmresektionen, postoperative IASK und der Erhalt der Anastomose. Die ersten beiden konnten ebenfalls von anderen Studien bestätigt werden. Der Erhalt der Anastomose als Risikofaktor für die Entwicklung eines ileokolischen Rezidivs wurde jedoch, nach bestem Wissen des Autors, nicht in anderen Arbeiten bestätigt. Die postoperative medikamentöse Therapie beeinflusste dagegen in unserer Arbeit die chirurgische Rezidivrate nicht.

5.4.3.1 Risikofaktoren für ein chirurgisches Rezidiv

Die Identifizierung von Risikofaktoren zur Entwicklung eines chirurgischen Rezidivs beschäftigt seit Jahren Forscher und Chirurgen weltweit. In einer Studie von Lee et al. wurden 708 Patienten mit Crohn-Operationen untersucht. Das mediane Follow-up betrug 72 Monate. Junges Alter (<16 Jahren), der stenosierende Phänotyp und das Vorliegen eines intraabdominellen Abszesses (B3 laut Montreal-Klassifikation) prädisponierten hier für einen erneuten Eingriff und wurden als Risikofaktoren für ein chirurgisches Rezidiv definiert. (50)

In einer Übersichtsarbeit von Simillis et al. wurde in 13 Studien die chirurgische Rezidivrate bei Crohn Patienten mit penetrierender und nicht-penetrierender Erkrankung verglichen. Von 3044 operierten Patienten litten 44% unter einem penetrierenden Phänotyp. Diese Patientengruppe erlitt deutlich früher ein chirurgisches Rezidiv. (56, 277)

Auch aus der Metaanalyse von Yamamoto et al. aus dem Jahr 2013 geht hervor, dass der penetrierende Phänotyp im Vergleich mit den anderen Phänotypen der Erkrankung deutlich höhere Rezidivraten aufweist. Das traf auf die endoskopische, klinische und chirurgische Rezidivrate zu. Auch in dieser Arbeit war das Rauchen der stärkste Risikofaktor für alle dieser drei Rezidivarten. (277)

Eine weitere Arbeit von Unkart et al aus dem Jahr 2008 untersuchte eine Patientengruppe, die zu 54% aus Patienten mit penetrierendem Phänotyp bestand. 85% wurden als L1 klassifiziert und 15% als L3. Hier wurden ileokolische chirurgische Rezidive untersucht. Es wurde kein Zusammenhang zwischen einer Gruppe der Montrealklassifikation und chirurgischer Rezidivrate erkannt. Auch eine weitere Studie analysierte, dass die klinische Ausprägung (Lokalisation und Phänotyp) des Morbus Crohn sich über die Jahre durchaus verändern kann. (278) Patienten mit Ileozökalresektion und Stoma wurden aus der Studie von Unkart et al. ausgeschlossen. Drei Risikofaktoren - positive Familienanamnese, Rauchen zum Zeitpunkt der ersten Operation und keine postoperative Behandlung mit Immunmodulatoren wie z.B. Azathioprin und Methotrexat (116) - wurden identifiziert.

Die Entdeckung der genetischen Komponente (positive Familienanamnese) als Risikofaktor für chirurgische Rezidive wurde vorher ebenfalls von 2 weiteren Studien beschrieben. (279, 280)

In der englischen Literatur hat man sich auf die Definition „Raucher“ geeinigt, sobald eine Person ein Minimum von 5-7 Zigaretten pro Woche über mindestens 12 Monate hinweg konsumiert. Ein Metaanalyse zum Thema Rauchen und postoperatives chirurgisches Rezidiv berichtete von einer hohen Anzahl an rauchenden Crohn-Patienten von 47%. Dies entspricht also in etwa unserem Kollektiv. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass Rauchen nicht nur die chirurgische Rezidivrate negativ beeinflusst, sondern auch die Tendenz zum klinischen Rückfall verschärft. Das Risiko von Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern, erneut operiert werden zu müssen, steigt auf das 2,5-fache an. Der Nachsorgezeitraum betrug in dieser Arbeit 10 Jahre. (17)

Wie pathophysiologisch das Rauchen im Zusammenhang mit einem chirurgischen Rezidiv steht, ist bis lang nicht geklärt. Gerade der dichotome Wirkungsgrad auf Patienten mit Colitis ulcerosa lässt viele Fragen offen. Fest steht, dass Zigarettenkonsum die Anfälligkeit steigert, einen Morbus Crohn zu entwickeln, die chirurgische Rezidivrate erhöht und das Ansprechen auf medikamentöse Therapie senkt. Laut aktueller Forschung hat das Rauchen wahrscheinlich Einfluss auf das angeborene und das erworbene Immunsystem und verändert merklich die Darmflora. (281)

Ein 6-fach erhöhtes Risiko erneut operiert zu werden sollen Patienten haben, die notfallmäßig operiert worden sind. Dies ergab eine australische Studie, die 116 ileokolische Resektionen auswertete, die im Jahre 1997-2005 erfolgt sind. (276) Die notfallmäßige Operation ist hier ein Risikofaktor für die Entwicklung von chirurgischen Rezidiven. Dies war in der vorliegenden Arbeit nicht der Fall.

Eine Arbeitsgruppe aus dem eigenen Haus analysierte 331 Darmresektionen bei 282 Patienten. In der multivariaten Analyse waren IASK und der Zustand nach multiplen vorhergegangenen Darmresektionen ein Risikofaktor für die erneute Darmresektion. Nach einem Jahr entwickelten Patienten mit IASK in 25% ein chirurgisches Rezidiv, in der Kontrollgruppe waren es nur 4%. Nach 10 Jahren waren es jeweils 57% versus 38%. (140)

Auch Riss et al. bestätigte in der oben bereits erwähnten Studie den Verdacht, dass vorhergegangene Darmresektionen die Wahrscheinlichkeit erhöhen, sich zukünftig einer weiteren Operation unterziehen zu müssen. In dieser Arbeit wurden 203 Patienten mit ileokolischen Resektionen analysiert. Weitere Risikofaktoren für ein chirurgi-

sches Rezidiv waren postoperative Komplikationen nach der ersten Operation und dringliche Operationsindikation. (275)

Bezüglich der Operationsmethode - offen versus laparoskopisch - konnte kein Zusammenhang mit der Entwicklung von chirurgischen Rezidiven gezeigt werden. Eine Metaanalyse zu diesem Thema ergab eine Wahrscheinlichkeit von 25/1000 Personenjahre in der laparoskopischen Gruppe erneut operiert werden zu müssen, in der Gruppe der offen operierten waren es ähnlich viele, nämlich 34/1000 Personenjahre. (282)

Auch die Art der Anastomose wurde hinreichend untersucht. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2007 verglich die End-zu-End mit allen anderen Formen von Anastomosentechniken: gestapelte Seit-zu-Seit-, End-zu-Seit, Seit-zu-End; zirkulär gestapelte End-zu-End-Anastomose. Auch hier waren die Unterschiede gering. Es konnte keine signifikante Differenz zwischen der klinischen und chirurgischen Rezidivrate gefunden werden. (283)

Hinsichtlich der Fragestellung, wie man Rezidive in jeglicher Form am besten vermeiden kann, gab es eine internationale, multizentrische Studie aus dem Jahr 2015. Doch auch in der Studie von Kotze et al. blieb offen, was zur Prävention von Crohn-Rezidive am erfolgreichsten beiträgt. Hier wurden 168 Patienten 1 Jahr nach Ileozökalresektion eingeschlossen. 96 Patienten wurden postoperativ mit TNF-alpha-Hemmern therapiert, 72 hingegen mit konventionellen Medikamenten. Die endoskopische Rezidivrate betrug 26% in Gruppe 1 und 33% in Gruppe 2 und war statistisch nicht signifikant. Auch in dieser Studie sind die vergleichenden Daten der konventionellen Therapie und der Einsatz von Biologicals gleichwertig. (46)

Andere Studien haben hingegen gezeigt, dass der Einsatz von Infliximab und Adalimumab zur Prävention der postoperativen Rezidivrate geeignet sein soll und effektiver als die konventionellen Therapieformen Rezidive verhindert:

Eine Metaanalyse von Carla-Moreau et al. aus dem Jahr 2014 schloss 9 Studien (n=362) ein. 7 davon untersuchten postoperativ die endoskopische und klinische Rezidivrate bei Crohn Patienten die entweder konventionelle Medikamente (Thiopurine und Mesalazin) oder Biologicals (Infliximab und Adalimumab) erhielten. In dieser Analyse waren die Anti-TNF wirksamer, klinische und endoskopische Rezidive zu verhindern als die konventionelle Therapie. (284)

Eine weitere Metaanalyse von Qiu et al. untersuchte ebenfalls das endoskopische und klinische Rezidiv unter anti-TNF oder konventioneller Therapie. Auch hier waren die Biologicals den non-Biologicals überlegen. 86 % der Patienten, die mit Biologicals therapiert wurden waren 2 Jahre nach Operation in klinischer Remission versus 58% in der Gruppe der konventionellen Medikamente. (285)

Auch in der Metaanalyse von Nguyen aus dem Jahr 2014 war die Rate der Crohn Patienten in klinischer Remission 1 Jahr nach Primäroperation höher, wenn diese mit Biologicals therapiert wurden. (286)

Wegen der hohen Rezidivrate nach operativen Eingriffen bei Crohn-Patienten hat man diese in der Vergangenheit immer zurückhaltender primär operiert. Dieses Vorgehen hat jedoch den immensen Nachteil, dass Betroffene nach Ausreizung aller medikamentösen Therapien und nach einer langen Leidensgeschichte mit heftigen Symptomen, oftmals schließlich in immunsupprimiertem und schlechtem Ernährungszustand operiert werden müssen. Diese Taktik sollte insbesondere bei Hochrisikopatienten, nämlich bei penetrierendem Phänotyp, postoperativen IASK, Rauchernanamnese und multiplen vorherigen Darmresektionen neu überdacht werden.

5.4.4 Das Rezidiv bei penetrierender Ileitis

Eine Studie beschäftigte sich 2009 mit der Rezidivrate nach der ersten elektiven Ileozökalresektion. 34 Patienten wurden mittels Montreal-Klassifikation in 2 Gruppen eingeteilt: Kein einziger von 12 Patienten aus der Gruppe mit der stenosierenden Krankheitsform entwickelte innerhalb von 3 Jahren ein sogenanntes Früh-Rezidiv - weder klinisch, noch endoskopisch oder chirurgisch. Bei den 22 Patienten mit penetrierendem Phänotyp verzeichnete man eine klinische Rezidivrate von 55%. Der Unterschied war statistisch signifikant. ($P=0,002$) (54) Die Autoren der Studie kommen zu dem Schluss, dass der penetrierende Phänotyp ein hohes Rezidivrisiko nach Ileozökalresektion mit primärer Anastomose hat. Es handelt sich um Hochrisikopatienten, bei denen Strategien zur Prävention dieser Rezidive gefunden werden müssen.

5.4.5 Die Problematik der ileosigmoidalen Fistel

Betrachtet man die Nachsorgedaten unserer Studie, wird deutlich, dass ileosigmoidale Fisteln überraschend häufig eine Ursache für weitere Resektionen darstellen. In manchen Fällen wurde die Sekundärfistel übersehen oder nicht adäquat versorgt.

In der Literatur wird das Auftreten von ileosigmoidalen Fisteln (siehe Abb. 7) mit einer Häufigkeit von ca. 5% bei Crohn-Patienten beschrieben. (287, 288) Liegen bei Betroffenen intraabdominelle Fisteln vor, so erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer Fistel zum Sigma auf ca. 15-30%. (289) Gleichzeitig zu einer Sigma-Fistel treten in 11-30% parallel enterovesikale Fisteln auf, enterokutane in bis zu 15% und enteroenterale in 27%. Bei tastbarem abdominalem Tumor ist eine Fistel in bis zu 46% wahrscheinlich.

Obwohl die diagnostischen Möglichkeiten zur Detektion dieser Fistelgänge in der Vergangenheit erweitert worden sind, bleibt die Rate an nicht-diagnostizierten ileosigmoidalen Fisteln hoch. In der aktuellsten Studie aus dem Jahr 2009 konnten nur 63% der ileosigmoidalen Fisteln präoperativ diagnostiziert werden. Über ein Drittel blieb bis zum Zeitpunkt der Operation unentdeckt. In früheren Arbeiten konnten zwischen 69% und 77% vor dem Eingriff ermittelt werden. (290, 291)

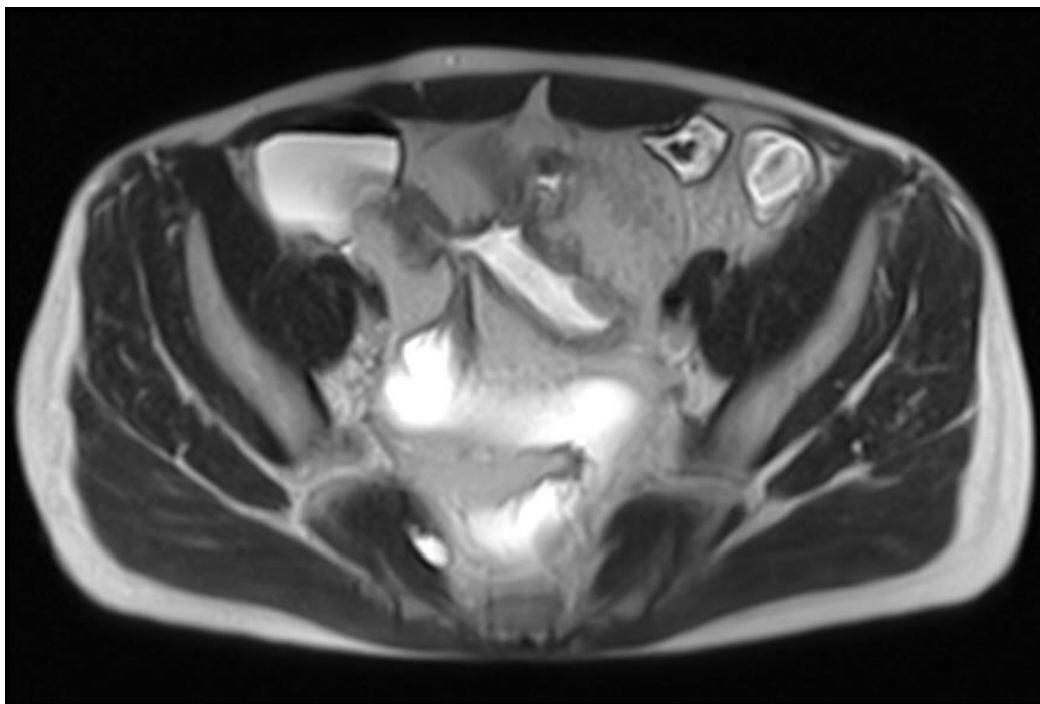


Abb.7: Kernspintomographisches Bild eines Patienten mit ileosigmoidaler Fistel

Generell unterscheidet man zwei Strategien zur Therapie der ileosigmoidalen Fisteln. In Frage kommt eine primäre Ausschneidung und Übernähung (in der englischen Literatur bezeichnet als *primary repair*) oder aber die direkte Resektion des betroffenen Sigmasegments. Prinzipiell gilt die Empfehlung, dass Segmente des Kolons, die ausgedehnte inflammatorische Crohn-typische Läsionen aufweisen, eher entfernt werden sollten. Ist das Sigma jedoch nur sekundär durch die Fistel betroffen, muss der Kolonerhalt favorisiert werden. Wenn das Sigma also nur das Zielorgan eines Fistelganges ist und es sich primär nicht um eine Colitis handelt, was ja in der vorliegenden Arbeit stets der Fall war, ist die Doppel-Resektion nicht notwendig. Wenn diese Entscheidung präoperativ adäquat abgewogen worden ist, so sollte sich das Outcome in Bezug auf die postoperative Morbidität bei diesen beiden Strategien nicht unterscheiden. Zur Entscheidungsfindung können die Lokalisation, die Größe und der entstandene Defekt der Fistel beitragen. Außerdem muss die Ausbreitung der Entzündung berücksichtigt werden.

Melton et al. hatten rückblickend beobachtet, dass das bloße Vorhandensein einer ileosigmoidalen Fistel nicht automatisch zur Anlage eines Stomas führen muss. Vielmehr muss präoperativ das individuelle Risikoprofil des Patienten geprüft werden. Risikofaktoren wie schlechter Ernährungszustand, der präoperative Einsatz von Immunsuppressiva und die intraabdominelle Sepsis können jedoch eine Diskontinuitätsresektion erforderlich machen. (194) In Meltons Studie waren 51% der Crohn-Patienten mit ileosigmoidaler Fistel primär mit einem Stoma versorgt worden. In 26 von 104 Patienten konnte eine primäre Übernähung zum Erfolg führen. 71/104 mussten sich einer Sigmaresektion unterziehen und nur 7 erhielten eine subtotale Kolektomie (die letzteren Patienten hatten mit hoher Wahrscheinlichkeit ein L3-Phänotyp). Die Gesamt-Morbiditätsrate lag bei 37%. 4% entfielen auf Anastomosenleckagen und 8% auf Abszesse. Dies entspräche einer IASK-Rate von 12%.

In Bezug auf unsere Arbeit muss festgehalten werden, dass die Versorgung der in das Sigma einschießenden Fistel mit großer Sorgfalt durchgeführt werden muss, weil die Sekundärmorbidität doch erheblich sein kann.

5.5 Zusammenfassung

Unsere Arbeit konnte bestätigen, dass Patienten, welche wegen penetrierenden Phänotyps operiert werden, zu Hochrisikogruppe gehören – die postoperative Morbidität ist hoch, auch eine gewisse Mortalität muss verzeichnet werden. Auch wenn die primäre Anastomosierung sowohl für die Patienten als auch für die Chirurgen die bevorzugte Strategie bei den meist jungen Patienten ist, ist das Anlegen einer ileokolischen Anastomose bei diesen Risikopatienten *per se* ein zusätzlicher Risikofaktor. Ein zweizeitiges Vorgehen, welches in unserer Arbeit untersucht wurde, verringert das unmittelbare Komplikationsrisiko und die Mortalität zweifelsohne signifikant, doch werden die Patienten damit automatisch 2 Operationen unterzogen und müssen mindestens 3 Monate ein Stoma tragen. Nun, unsere Arbeit zeigt, dass das primär zweizeitige Vorgehen auf jeden Fall eine strategische Option in der Hochrisikokonstellation darstellt. Noch mehr - das sekundär zweizeitige Vorgehen, sprich: Auflösen der Anastomose und Schaffen der Diskontinuitätssituation bei Patienten mit Anastomosenkomplikationen, sowohl die Kurz- als auch die Langzeitprognose verbessert. Durch das zweizeitige Vorgehen werden die chirurgischen Rezidive an der ileokolischen Anastomose zu einer Rarität. Nichtsdestotrotz, die chirurgische Morbidität ist immer noch erheblich – Komplikationen an den enterokolischen Fisteln und Komplikationen im Rahmen der Wiederanschlussoperationen treten immer noch mit einer gewissen Regelmäßigkeit auf, was die Vorteile des zweizeitigen Vorgehens wieder teilweise reduziert.

5.5.1 Ausblick

Somit sollte sich die weitere Forschung sicherlich noch sehr stark der Frage nach Möglichkeiten der präoperativen Optimierung widmen. Idealerweise sollte das zweizeitige Vorgehen für Fälle (Notfälle!) reserviert werden, bei denen eine präoperative Optimierung nicht möglich ist bzw. für die Behandlung der Patienten mit Anastomosenkomplikationen.

6. Literaturverzeichnis

1. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Landmark article Oct 15, 1932. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. By Burril B. Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon D. Oppenheimer. JAMA 1984; 251(1):73–9.
2. Farrukh A, Mayberry JF. Inflammatory bowel disease in Hispanic communities: a concerted South American approach could identify the aetiology of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Arquivos de gastroenterologia* 2014; 51(4):271–5.
3. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, Fear N, Price A, Carpenter L et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39(5):690–7.
4. Loftus, E V Jr, Schoenfeld P, Sandborn WJ. The epidemiology and natural history of Crohn's disease in population-based patient cohorts from North America: a systematic review. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(1):51–60.
5. Michel P, St-Onge L, Lowe A, Bigras-Poulin M, Brassard P. Geographical variation of Crohn's disease residual incidence in the Province of Quebec, Canada. *Int J Health Geogr* 2010; 9:22.
6. Ramanan D, Tang MS, Bowcutt R, Loke P, Cadwell K. Bacterial sensor Nod2 prevents inflammation of the small intestine by restricting the expansion of the commensal *Bacteroides vulgatus*. *Immunity* 2014; 41(2):311–24.
7. Bhullar M, Macrae F, Brown G, Smith M, Sharpe K. Prediction of Crohn's disease aggression through NOD2/CARD15 gene sequencing in an Australian cohort. *World journal of gastroenterology : WJG* 2014; 20(17):5008–16.
8. Barreiro-de Acosta M, Pena AS. Clinical applications of NOD2/CARD15 mutations in Crohn's disease. *Acta gastroenterologica Latinoamericana* 2007; 37(1):49–54.
9. Cleyneen I, Gonzalez JR, Figueroa C, Franke A, McGovern D, Bortlik M et al. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: results from the IBDchip European Project. *Gut* 2013; 62(11):1556–65.
10. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease pathogenesis: where are we? *Journal of gastroenterology and hepatology* 2015; 30 Suppl 1:12–8.
11. Wang M, Fiocchi C, Ripke S, Zhu X, Duerr RH, Achkar J. A novel approach to detect cumulative genetic effects and genetic interactions in Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases* 2013; 19(9):1799–808.
12. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut* 2008; 57(9):1185–91.
13. Shanahan F. The gut microbiota-a clinical perspective on lessons learned. *Nature reviews. Gastroenterology & hepatology* 2012; 9(10):609–14.
14. Beamish LA, Osornio-Vargas AR, Wine E. Air pollution: An environmental factor contributing to intestinal disease. *Journal of Crohn's & colitis* 2011; 5(4):279–86.

15. Mahid SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Mayo Clinic proceedings* 2006; 81(11):1462–71.
16. Lampert T, von der Lippe, E, Muters S. Prevalence of smoking in the adult population of Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2013; 56(5-6):802–8.
17. Reese GE, Nanidis T, Borysiewicz C, Yamamoto T, Orchard T, Tekkis PP. The effect of smoking after surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of observational studies. *International journal of colorectal disease* 2008; 23(12):1213–21.
18. Dominguez-Bello MG, Blaser MJ, Ley RE, Knight R. Development of the human gastrointestinal microbiota and insights from high-throughput sequencing. *Gastroenterology* 2011; 140(6):1713–9.
19. Ungaro R, Bernstein CN, Geary R, Hviid A, Kolho K, Kronman MP et al. Antibiotics associated with increased risk of new-onset Crohn's disease but not ulcerative colitis: a meta-analysis. *The American journal of gastroenterology* 2014; 109(11):1728–38.
20. Hviid A, Svanström H, Frisch M. Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut* 2011; 60(1):49–54.
21. Kitahora T, Utsunomiya T, Yokota A. Epidemiological study of ulcerative colitis in Japan: incidence and familial occurrence. The Epidemiology Group of the Research Committee of Inflammatory Bowel Disease in Japan. *J Gastroenterol* 1995; 30 Suppl 8:5–8.
22. Filippo C de, Cavalieri D, Di Paola M, Ramazzotti M, Poullet JB, Massart S et al. Impact of diet in shaping gut microbiota revealed by a comparative study in children from Europe and rural Africa. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2010; 107(33):14691–6.
23. Devkota S, Wang Y, Musch MW, Leone V, Fehlner-Peach H, Nadimpalli A et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in IL10^{-/-} mice. *Nature* 2012; 487(7405):104–8.
24. Nickerson KP, McDonald C. Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* adhesion is enhanced by exposure to the ubiquitous dietary polysaccharide maltodextrin. *PloS one* 2012; 7(12):e52132.
25. Hooper LV, Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science (New York, N.Y.)* 2012; 336(6086):1268–73.
26. Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, Maggi L, Liotta F, Mazzinghi B et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells. *J Exp Med* 2007; 204(8):1849–61.
27. Marks, Daniel J B. Defective innate immunity in inflammatory bowel disease: a Crohn's disease exclusivity? *Current opinion in gastroenterology* 2011; 27(4):328–34.
28. Kessler S, Rho H, West G, Fiocchi C, Drazba J, de la Motte, Carol. Hyaluronan (HA) deposition precedes and promotes leukocyte recruitment in intestinal inflammation. *Clin Transl Sci* 2008; 1(1):57–61.
29. Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation. *Cell* 2010; 140(6):871–82.

30. Spencer DM, Veldman GM, Banerjee S, Willis J, Levine AD. Distinct inflammatory mechanisms mediate early versus late colitis in mice. *Gastroenterology* 2002; 122(1):94–105.
31. Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A, Rivera MT, Heikenen JB, Binion DG. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology* 2000; 95(11):3189–94.
32. Schürmann G, Bode M. Morbus Crohn-Chirurgie. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizen* 2002; 73(11):1138-49; quiz 149-50.
33. Hoffmann JC, Autschbach F, Bokemeyer B, Buhr H, Herrlinger K, Höhne W et al. Kurzfassung der aktualisierten S3-Leitlinie der DGVS und des Kompetenznetzwerkes CED zur Diagnostik und Behandlung des Morbus Crohn. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2008; 133(38):1924–9.
34. Samimi R, Flasar MH, Kavic S, Tracy K, Cross RK. Outcome of medical treatment of stricturing and penetrating Crohn's disease: a retrospective study. *Inflammatory bowel diseases* 2010; 16(7):1187–94.
35. Iesalnieks I, Kilger A, Glass H, Obermeier F, Agha A, Schlitt HJ. Perforating Crohn's ileitis: delay of surgery is associated with inferior postoperative outcome. *Inflammatory bowel diseases* 2010; 16(12):2125–30.
36. Ayuk P, Williams N, Scott NA, Nicholson DA, Irving MH. Management of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease. *Annals of The Royal College of Surgeons of England* 1996; 78(1):5–10.
37. Keighley MR, Eastwood D, Ambrose NS, Allan RN, Burdon DW. Incidence and microbiology of abdominal and pelvic abscess in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1982; 83(6):1271–5.
38. Lakatos L, Pandur T, David G, Balogh Z, Kuronya P, Tollas A et al. Extra-intestinal manifestation of IBD in Veszprem county (of Hungary): results of a 25-years follow-up study. *Orv Hetil* 2003; 144(40):1965–75.
39. Mendoza JL, Lana R, Taxonera C, Alba C, Izquierdo S, Diaz-Rubio M. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: differences between Crohn's disease and ulcerative colitis. *Med Clin (Barc)* 2005; 125(8):297–300.
40. Rogler G, Scholmerich J. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Med Klin (Munich)* 2004; 99(3):123–30.
41. Danese S, Semeraro S, Papa A, Roberto I, Scaldaferri F, Fedeli G et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology : WJG* 2005; 11(46):7227–36.
42. Ampuero J, Rojas-Feria M, Castro-Fernandez M, Cano C, Romero-Gomez M. Predictive factors for erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in inflammatory bowel disease. *Journal of gastroenterology and hepatology* 2014; 29(2):291–5.
43. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1993; 105(6):1716–23.
44. Rampton DS. Crohn's disease recurrence can be prevented after ileal resection. *Gut* 2002; 51(2):153–4.

45. Kilger, Alexandra. Kurz- und langfristige Ergebnisse nach intestinalen Resektionen bei Patienten mit Morbus Crohn; 2010 [cited 2015 Jul 12]. Available from: URL: <http://epub.uni-regensburg.de/15003/>.
46. Kotze PG, Spinelli A, da Silva, Rodolff Nunes, de Barcelos, Ivan Folchini, Teixeira FV, Saad-Hossne R et al. Conventional Versus Biological Therapy for Prevention of Postoperative Endoscopic Recurrence in Patients With Crohn's Disease: an International, Multicenter, and Observational Study. *Intest Res* 2015; 13(3):259–65.
47. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2004; 350(9):876–85.
48. Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer, Sander J. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(10):912–20.
49. Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132(1):52–65.
50. Lee KY, Yu CS, Lee KY, Cho YB, Park KJ, Choi G et al. Risk factors for repeat abdominal surgery in korean patients with Crohn's disease: a multi-center study of a korean inflammatory bowel disease study group. *J Korean Soc Coloproctol* 2012; 28(4):188–94.
51. Aeberhard P, Berchtold W, Riedtmann HJ, Stadelmann G. Surgical recurrence of perforating and nonperforating Crohn's disease. A study of 101 surgically treated Patients. *Dis Colon Rectum* 1996; 39(1):80–7.
52. Cunningham MF, Docherty NG, Coffey JC, Burke JP, O'Connell PR. Postsurgical recurrence of ileal Crohn's disease: an update on risk factors and intervention points to a central role for impaired host-microflora homeostasis. *World journal of surgery* 2010; 34(7):1615–26.
53. Mirow L, Hauenschild L, Hildebrand P, Kleemann M, Keller R, Franke C et al. Recurrence of Crohn's disease after surgery--causes and risks. *Zentralbl Chir* 2008; 133(2):182–7.
54. Sachar DB, Lemmer E, Ibrahim C, Edden Y, Ullman T, Ciardulo J et al. Recurrence patterns after first resection for stricturing or penetrating Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases* 2009; 15(7):1071–5.
55. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Perforating ileocecal Crohn's disease does not carry a high risk of recurrence but usually re-presents as perforating disease. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(4):519–24.
56. Simillis C, Yamamoto T, Reese GE, Umegae S, Matsumoto K, Darzi AW et al. A meta-analysis comparing incidence of recurrence and indication for reoperation after surgery for perforating versus nonperforating Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology* 2008; 103(1):196–205.
57. Yamamoto T. Factors affecting recurrence after surgery for Crohn's disease. *World journal of gastroenterology : WJG* 2005; 11(26):3971–9.

58. Costa J, Magro F, Caldeira D, Alarcão J, Sousa R, Vaz-Carneiro A. Infliximab Reduces Hospitalizations and Surgery Interventions in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases* 2013; 19(10):2098–110.
59. Feagan BG, Panaccione R, Sandborn WJ, D'Haens GR, Schreiber S, Rutgeerts PJ et al. Effects of Adalimumab Therapy on Incidence of Hospitalization and Surgery in Crohn's Disease: Results From the CHARM Study. *Gastroenterology* 2008; 135(5):1493–9.
60. Vester-Andersen MK, Prosberg MV, Jess T, Andersson M, Bengtsson BG, Blixt T et al. Disease course and surgery rates in inflammatory bowel disease: a population-based, 7-year follow-up study in the era of immunomodulating therapy. *The American journal of gastroenterology* 2014; 109(5):705–14.
61. Munkholm P. Crohn's disease--occurrence, course and prognosis. An epidemiologic cohort-study. *Dan Med Bull* 1997; 44(3):287–302.
62. Peyrin-Biroulet L, Harmsen WS, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Sandborn WJ, Loftus EV. Surgery in a population-based cohort of Crohn's disease from Olmsted County, Minnesota (1970-2004). *The American journal of gastroenterology* 2012; 107(11):1693–701.
63. Ramadas AV, Gunesh S, Thomas, G A O, Williams GT, Hawthorne AB. Natural history of Crohn's disease in a population-based cohort from Cardiff (1986-2003): a study of changes in medical treatment and surgical resection rates. *Gut* 2010; 59(9):1200–6.
64. Jones DW, Finlayson, Samuel R G. Trends in surgery for Crohn's disease in the era of infliximab. *Ann Surg* 2010; 252(2):307–12.
65. Lazarev M, Ullman T, Schraut WH, Kip KE, Saul M, Regueiro M. Small bowel resection rates in Crohn's disease and the indication for surgery over time: experience from a large tertiary care center. *Inflammatory bowel diseases* 2010; 16(5):830–5.
66. Best WR, Beckett JM, Singleton JW, Kern F, JR. Development of a Crohn's disease activity index. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1976; 70(3):439–44.
67. Hoffmann JC, Autschbach F. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: das CED-Handbuch für Klinik und Praxis ; 66 Tabellen: Thieme; 2004. Available from: URL: <https://books.google.de/books?id=TWMwxG6uOLAC>.
68. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflammatory bowel diseases* 2000; 6(1):8–15.
69. Sachar DB, Bodian CA, Goldstein ES, Present DH, Bayless TM, Picco M et al. Is perianal Crohn's disease associated with intestinal fistulization? *The American journal of gastroenterology* 2005; 100(7):1547–9.
70. Baumgart DC. The diagnosis and treatment of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Deutsches Ärzteblatt international* 2009; 106(8):123–33.
71. Brant SR, Picco MF, Achkar J, Bayless TM, Kane SV, Brzezinski A et al. Defining complex contributions of NOD2/CARD15 gene mutations, age at onset, and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflammatory bowel diseases* 2003; 9(5):281–9.

72. Die Histologie von Crohn-typischen Läsionen im oberen Gastrointestinaltrakt - Springer [cited 2015 Jul 13]. Available from: URL: <http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs002920000425>.
73. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55(6):749–53.
74. Kuenzig ME, Rezaie A, Seow CH, Otley AR, Steinhart AH, Griffiths AM et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. The Cochrane data-base of systematic reviews 2014; 8:CD002913.
75. Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Ärzteblatt RD. Topisches Steroid Budesonid: Signifikant weniger Nebenwirkungen (12.09.2003) [cited 2015 Jul 14]. Available from: URL: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/38385/Topisches-Steroid-Budesonid-Signifikant-weniger-Nebenwirkungen>.
76. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994; 35(3):360–2.
77. Faubion, W A Jr, Loftus, E V Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121(2):255–60.
78. Ho G, Chiam P, Drummond H, Loane J, Arnott, I D R, Satsangi J. The efficacy of corticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: analysis of a 5-year UK inception cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(2):319–30.
79. Veloso FT, Ferreira JT, Barros L, Almeida S. Clinical outcome of Crohn's disease: analysis according to the vienna classification and clinical activity. *Inflammatory bowel diseases* 2001; 7(4):306–13.
80. Hanauer SB, Stromberg U. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2(5):379–88.
81. Lim W, Hanauer S. Aminosalicylates for induction of remission or response in Crohn's disease. The Cochrane database of systematic reviews 2010; (12):CD008870.
82. Teml A, Schaeffeler E, Herrlinger KR, Klotz U, Schwab M. Thiopurine treatment in inflammatory bowel disease: clinical pharmacology and implication of pharmacogenetically guided dosing. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46(3):187–208.
83. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *The American journal of gastroenterology* 2007; 102(7):1518–27.
84. Szamosi T, Banai J, Lakatos L, Czegledi Z, David G, Zsigmond F et al. Early azathioprine/biological therapy is associated with decreased risk for first surgery and delays time to surgery but not reoperation in both smokers and nonsmokers with Crohn's disease, while smoking decreases the risk of colectomy in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010; 22(7):872–9.
85. Lemann M, Mary J, Colombel J, Duclos B, Soule J, Lerebours E et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128(7):1812–8.

86. Stange EF, Schreiber S, Raedler A, Stallmach A, Scholmerich J, Loeschke K et al. Therapy of Crohn diseases--results of a Consensus Conference of the German Society of Digestive and Metabolic Diseases. *Z Gastroenterol* 1997; 35(7):541–54.
87. Miehsler W, Gasche C. Standard therapy of Crohn's disease. *Dig Dis* 2003; 21(2):146–56.
88. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *The New England journal of medicine* 2000; 342(22):1627–32.
89. Patel V, Wang Y, MacDonald JK, McDonald, John W D, Chande N. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014; 8:CD006884.
90. Deutscher Ärzte-Verlag GmbH, Ärzteblatt RD. Infliximab zur Therapie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (25.03.2005) [cited 2015 Jul 15]. Available from: URL: <http://www.aerzteblatt.de/archiv/46047/Infliximab-zur-Therapie-chronisch-entzuendlicher-Darmerkrankungen>.
91. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359(9317):1541–9.
92. Herfarth H, Obermeier F, Andus T, Rogler G, Nikolaus S, Kuehbacher T et al. Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology* 2002; 97(10):2688–90.
93. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand, R A et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 1999; 340(18):1398–405.
94. Preiß JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, Dignaß A, Häuser W, Hartmann F et al. Aktualisierte S3-Leitlinie--\"Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn\" 2014. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2014; 52(12):1431–84.
95. Magro F, Portela F. Management of inflammatory bowel disease with infliximab and other anti-tumor necrosis factor alpha therapies. *BioDrugs : clinical immunotherapeutics, biopharmaceuticals and gene therapy* 2010; 24 Suppl 1:3–14.
96. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130(2):323-33; quiz 591.
97. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel J, Panaccione R et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(12):829–38.
98. Colombel J, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Remo P et al. Adalimumab Induces and Maintains Clinical Response and Remission in Patients With Active Crohn's Disease: Results of the CHARM Trial. *Gastroenterology* 2006; 131(3):950.

99. Stein AC, Rubin DT, Hanauer SB, Cohen RD. Incidence and predictors of clinical response, re-induction dose, and maintenance dose escalation with certolizumab pegol in Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases* 2014; 20(10):1722–8.
100. Moon W, Pestana L, Becker B, Loftus EV, Hanson KA, Bruining DH et al. Efficacy and safety of certolizumab pegol for Crohn's disease in clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42(4):428–40.
101. Tang DH, Armstrong EP, Lee JK. Cost-utility analysis of biologic treatments for moderate-to-severe Crohn's disease. *Pharmacotherapy* 2012; 32(6):515–26.
102. Nikfar S, Ehteshami-Afshar S, Abdollahi M. Is Certolizumab Pegol Safe and Effective in the Treatment of Patients with Moderate to Severe Crohn's Disease? A Meta-analysis of Controlled Clinical Trials. *Iranian Red Crescent medical journal* 2013; 15(8):668–75.
103. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, Thomsen OO, Hanauer SB, McColm J et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2007; 357(3):239–50.
104. Cherry LN, Yunker NS, Lambert ER, Vaughan D, Lowe DK. Vedolizumab: an $\alpha 4 \beta 7$ integrin antagonist for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 2015; 6(5):224–33.
105. Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J, Sands BE et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *The New England journal of medicine* 2013; 369(8):711–21.
106. Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel J, Sandborn WJ, Sy R et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology* 2014; 147(3):618–627.e3.
107. Morar PS, Faiz O, Warusavitarne J, Brown S, Cohen R, Hind D et al. Systematic review with meta-analysis: endoscopic balloon dilatation for Crohn's disease strictures. *Aliment Pharmacol Ther* 2015; 42(10):1137–48.
108. Romberg-Camps, M J L, Dagnelie PC, Kester, A D M, Hesselink-van de Kruijs, M A M, Cilissen M, Engels, L G J B et al. Influence of phenotype at diagnosis and of other potential prognostic factors on the course of inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology* 2009; 104(2):371–83.
109. Fazio VW, Aufses, A H Jr. Evolution of surgery for Crohn's disease: a century of progress. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(8):979–88.
110. Fazio VW, Marchetti F, Church M, Goldblum JR, Lavery C, Hull TL et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg* 1996; 224(4):563–73.
111. Greenstein AJ, Lachman P, Sachar DB, Springhorn J, Heimann T, Janowitz HD et al. Perforating and non-perforating indications for repeated operations in Crohn's disease: evidence for two clinical forms. *Gut* 1988; 29(5):588–92.
112. Morar PS, Hodgkinson JD, Thalayasingam S, Koysombat K, Purcell M, Hart AL et al. Determining Predictors for Intra-abdominal Septic Complications Following Ileocolonic Resection for Crohn's Disease-Considerations in Pre-operative and Peri-

operative Optimisation Techniques to Improve Outcome. *Journal of Crohn's & colitis* 2015; 9(6):483–91.

113. Yamaguchi A, Matsui T, Sakurai T, Ueki T, Nakabayashi S, Yao T et al. The clinical characteristics and outcome of intraabdominal abscess in Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2004; 39(5):441–8.

114. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull, R B Jr. Indications for surgery in Crohn's disease: analysis of 500 cases. *Gastroenterology* 1976; 71(2):245–50.

115. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk Factors for Surgery and Postoperative Recurrence in Crohn's Disease. *Ann Surg* 2000; 231(1):38.

116. Unkart JT, Anderson L, Li E, Miller C, Yan Y, Gu CC et al. Risk Factors for Surgical Recurrence after Ileocolic Resection of Crohn's Disease. *Dis Colon Rectum* 2008; 51(8):1211–6.

117. Bernell O, Lapidus A, Hellers G. Risk factors for surgery and recurrence in 907 patients with primary ileocaecal Crohn's disease. *The British journal of surgery* 2000; 87(12):1697–701.

118. Lazarev M, Huang C, Bitton A, Cho JH, Duerr RH, McGovern DP et al. Relationship between proximal Crohn's disease location and disease behavior and surgery: A cross-sectional study of the IBD Genetics Consortium. *The American journal of gastroenterology* 2013; 108(1):106–12.

119. Whelan G, Farmer RG, Fazio VW, Goormastic M. Recurrence after surgery in Crohn's disease. Relationship to location of disease (clinical pattern) and surgical indication. *Gastroenterology* 1985; 88(6):1826–33.

120. Lowney JK, Dietz DW, Birnbaum EH, Kodner IJ, Mutch MG, Fleshman JW. Is there any difference in recurrence rates in laparoscopic ileocolic resection for Crohn's disease compared with conventional surgery? A long-term, follow-up study. *Dis Colon Rectum* 2006; 49(1):58–63.

121. Ileozökalresektion bei Morbus Crohn - die Operation - operation.de [cited 2015 Jul 16]. Available from: URL: <http://www.operation.de/ileozaekalresektion/>.

122. CSE Kraus und Straubinger, 29 K, Burghausen 8, de wc. Hartmannoperation - Fachwissen Operationsverfahren [cited 2015 Sep 28]. Available from: URL: <http://www.medizin-kompakt.de/operationsverfahren/operationen-am-verdauungstrakt/dickdarmoperationen/hartmann-operation->.

123. Lim JY, Kim J, Nguyen SQ. Laparoscopic surgery in the management of Crohn's disease. *World Journal of Gastrointestinal Pathophysiology* 2014; 5(3):200–4.

124. Tilney HS, Constantinides VA, Heriot AG, Nicolaou M, Athanasiou T, Ziprin P et al. Comparison of laparoscopic and open ileocecal resection for Crohn's disease: a metaanalysis. *Surgical endoscopy* 2006; 20(7):1036–44.

125. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Marceau C, Rouach Y, Lavergne-Slove A et al. Factors that predict conversion in 69 consecutive patients undergoing laparoscopic ileocecal resection for Crohn's disease: a prospective study. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(12):2302–8.

126. Goyer P, Alves A, Bretagnol F, Bouhnik Y, Valleur P, Panis Y. Impact of complex Crohn's disease on the outcome of laparoscopic ileocecal resection: a comparative clinical study in 124 patients. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(2):205–10.

127. Brouquet A, Bretagnol F, Soprani A, Valleur P, Bouhnik Y, Panis Y. A laparoscopic approach to iterative ileocolonic resection for the recurrence of Crohn's disease. *Surgical endoscopy* 2010; 24(4):879–87.
128. Song X, Gao X, Li M, Chen Z, Chen S, Hu P et al. Clinical features and risk factors for primary surgery in 205 patients with Crohn's disease: analysis of a South China cohort. *Dis Colon Rectum* 2011; 54(9):1147–54.
129. Solberg IC, Vatn MH, Hoie O, Stray N, Sauar J, Jahnsen J et al. Clinical course in Crohn's disease: results of a Norwegian population-based ten-year follow-up study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(12):1430–8.
130. Lobatón T, Guardiola J, Rodriguez-Moranta F, Millán-Scheiding M, Peñalva M, Oca J de et al. Comparison of the long-term outcome of two therapeutic strategies for the management of abdominal abscess complicating Crohn's disease: percutaneous drainage or immediate surgical treatment. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2013; 15(10):1267–72.
131. Gutierrez A, Lee H, Sands BE. Outcome of surgical versus percutaneous drainage of abdominal and pelvic abscesses in Crohn's disease. *The American journal of gastroenterology* 2006; 101(10):2283–9.
132. Horisberger K, Kienle P. Surgery in Crohn's disease. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 2015.
133. Norgard BM, Nielsen J, Qvist N, Gradel KO, de Muckadell, O B Schaffalitzky, Kjeldsen J. Pre-operative use of anti-TNF-alpha agents and the risk of post-operative complications in patients with Crohn's disease--a nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37(2):214–24.
134. Kwiatt M, Kawata M. Avoidance and Management of Stomal Complications. *Clinics in Colon and Rectal Surgery* 2013; 26(2):112–21.
135. Hall C, Myers C, Phillips RK. The 554 ileostomy. *The British journal of surgery* 1995; 82(10):1385.
136. Persson E, Berndtsson I, Carlsson E, Hallén A, Lindholm E. Stoma-related complications and stoma size - a 2-year follow up. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2010; 12(10):971–6.
137. Troja A, Käse P, El-Sourani N, Raab H, Antolovic D. Treatment of recurrent rectovaginal/pouch-vaginal fistulas by gracilis muscle transposition – a single center experience. *Journal of Visceral Surgery* 2013; 150(6):379–82.
138. Kaoutzanis C, Pannucci CJ, Sherick D. Use of gracilis muscle as a “walking” flap for repair of a rectovaginal fistula. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 2013; 66(7):e197-e200.
139. Brand MI, Dujovny N. Preoperative Considerations and Creation of Normal Ostomies. *Clinics in Colon and Rectal Surgery* 2008; 21(1):5–16.
140. Iesalnieks I, Kilger A, Glass H, Müller-Wille R, Klebl F, Ott C et al. Intraabdominal septic complications following bowel resection for Crohn's disease: detrimental influence on long-term outcome. *International journal of colorectal disease* 2008; 23(12):1167–74.

141. Iesalnieks I, Dederichs F, Kilger A, Schlitt HJ, Agha A. Postoperative Komplikationen nach Darmresektionen bei Patienten mit Morbus Crohn: Risiko, Behandlung, Prävention. *Zeitschrift für Gastroenterologie* 2012; 50(6):595–600.
142. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Risk factors for intra-abdominal sepsis after surgery in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2000; 43(8):1141–5.
143. Ribeiro MB, Greenstein AJ, Yamazaki Y, Aufses, A H Jr. Intra-abdominal abscess in regional enteritis. *Ann Surg* 1991; 213(1):32–6.
144. Alves A, Panis Y, Bouhnik Y, Pocard M, Vicaut E, Valleur P. Risk factors for intra-abdominal septic complications after a first ileocecal resection for Crohn's disease: a multivariate analysis in 161 consecutive patients. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(3):331–6.
145. Muller-Wille R, Iesalnieks I, Dornia C, Ott C, Jung EM, Friedrich C et al. Influence of percutaneous abscess drainage on severe postoperative septic complications in patients with Crohn's disease. *International journal of colorectal disease* 2011; 26(6):769–74.
146. Sampietro GM, Casiraghi S, Foschi D. Perforating Crohn's disease: conservative and surgical treatment. *Dig Dis* 2013; 31(2):218–21.
147. Kanazawa A, Yamana T, Okamoto K, Sahara R. Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after bowel resection in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2012; 55(9):957–62.
148. Bellolio F, Cohen Z, Macrae HM, O'Connor BI, Huang H, Victor JC et al. Outcomes following surgery for perforating Crohn's disease. *The British journal of surgery* 2013; 100(10):1344–8.
149. Zerbib P, Koriche D, Truant S, Bouras AF, Vernier-Massouille G, Seguy D et al. Pre-operative management is associated with low rate of post-operative morbidity in penetrating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32(3):459–65.
150. Telem DA, Chin EH, Nguyen SQ, Divino CM. Risk factors for anastomotic leak following colorectal surgery: a case-control study. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 2010; 145(4):371-6; discussion 376.
151. Alves A, Panis Y, Trancart D, Regimbeau J, Pocard M, Valleur P. Factors associated with clinically significant anastomotic leakage after large bowel resection: multivariate analysis of 707 patients. *World journal of surgery* 2002; 26(4):499–502.
152. Matthiessen P, Hallbook O, Andersson M, Rutegard J, Sjodahl R. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. *Colorect Dis* 2004; 6(6):462–9.
153. Alves A, Panis Y, Pocard M, Regimbeau J, Valleur P. Management of anastomotic leakage after nondiverted large bowel resection. *Journal of the American College of Surgeons* 1999; 189(6):554–9.
154. Macarthur, Nixon, Aitken. Avoidable deaths still occur after large bowel surgery. *Br. J. Surg.* 1998; 85(1):80–3.
155. Doeksen A. Factors determining delay in relaparotomy for anastomotic leakage after colorectal resection. *World journal of gastroenterology* 2007; 13(27):3721.

156. Elton C, Makin G, Hitos K, Cohen CRG. Mortality, morbidity and functional outcome after ileorectal anastomosis. *Br. J. Surg.* 2003; 90(1):59–65.
157. Eckmann C, Kujath P, Schiedeck THK, Shekarriz H, Bruch H. Anastomotic leakage following low anterior resection: Results of a standardized diagnostic and therapeutic approach. *International journal of colorectal disease* 2004; 19(2):128–33.
158. Suding P, Jensen E, Abramson MA, Itani K, Wilson SE. Definitive risk factors for anastomotic leaks in elective open colorectal resection. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 2008; 143(9):907-11; discussion 911-2.
159. Zhang M, Gao X, Chen Y, Zhi M, Chen H, Tang J et al. Body Mass Index Is a Marker of Nutrition Preparation Sufficiency Before Surgery for Crohn's Disease From the Perspective of Intra-Abdominal Septic Complications: A Retrospective Cohort Study. *Medicine* 2015; 94(35).
160. Post S, Betzler M, Ditfurth B von, Schürmann G, Küppers P, Herfarth C. Risks of intestinal anastomoses in Crohn's disease. *Ann Surg* 1991; 213(1):37–42.
161. Tay GS, Binion DG, Eastwood D, Otterson MF. Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty. *Surgery* 2003; 134(4):565-72; discussion 572-3.
162. Tzivanakis A, Singh JC, Guy RJ, Travis, S P L, Mortensen NJ, George BD. Influence of risk factors on the safety of ileocolic anastomosis in Crohn's disease surgery. *Dis Colon Rectum* 2012; 55(5):558–62.
163. Resegotti A, Astegiano M, Farina EC, Ciccone G, Avagnina G, Giustetto A et al. Side-to-side stapled anastomosis strongly reduces anastomotic leak rates in Crohn's disease surgery. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(3):464–8.
164. Serradori T, Germain A, Scherrer ML, Ayav C, Perez M, Romain B et al. The effect of immune therapy on surgical site infection following Crohn's Disease resection. *The British journal of surgery* 2013; 100(8):1089–93.
165. Myrelid P, Olaison G, Sjö Dahl R, Nyström P, Almer S, Andersson P. Thiopurine therapy is associated with postoperative intra-abdominal septic complications in abdominal surgery for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(8):1387–94.
166. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, Rombeau JL, Osborne B, Lichtenstein GR. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003; 125(2):320–7.
167. El-Hussuna A, Andersen J, Bisgaard T, Jess P, Henriksen M, Oehlenschläger J et al. Biologic treatment or immunomodulation is not associated with postoperative anastomotic complications in abdominal surgery for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47(6):662–8.
168. Rizzo G, Armuzzi A, Pugliese D, Verbo A, Papa A, Mattana C et al. Anti-TNF- α therapies do not increase early postoperative complications in patients with inflammatory bowel disease. An Italian single-center experience. *International journal of colorectal disease* 2011; 26(11):1435–44.
169. Appau KA, Fazio VW, Shen B, Church JM, Lashner B, Remzi F et al. Use of infliximab within 3 months of ileocolonic resection is associated with adverse postoper-

ative outcomes in Crohn's patients. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2008; 12(10):1738–44.

170. Colombel JF, Loftus, Edward V Jr, Tremaine WJ, Pemberton JH, Wolff BG, Young-Fadok T et al. Early postoperative complications are not increased in patients with Crohn's disease treated perioperatively with infliximab or immunosuppressive therapy. *The American journal of gastroenterology* 2004; 99(5):878–83.

171. Canedo J, Lee S, Pinto R, Murad-Regadas S, Rosen L, Wexner SD. Surgical resection in Crohn's disease: is immunosuppressive medication associated with higher postoperative infection rates? *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2011; 13(11):1294–8.

172. Bruewer M, Utech M, Rijcken, Emile J M, Anthoni C, Laukoetter MG, Kersting S et al. Preoperative steroid administration: effect on morbidity among patients undergoing intestinal bowel resection for Crohns disease. *World journal of surgery* 2003; 27(12):1306–10.

173. Nasir BS, Dozois EJ, Cima RR, Pemberton JH, Wolff BG, Sandborn WJ et al. Perioperative anti-tumor necrosis factor therapy does not increase the rate of early postoperative complications in Crohn's disease. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2010; 14(12):1859-65; discussion 1865-6.

174. Bafford AC, Powers S, Ha C, Kruse D, Gorfine SR, Chessin DB et al. Immunosuppressive therapy does not increase operative morbidity in patients with Crohn's disease. *Journal of clinical gastroenterology* 2013; 47(6):491–5.

175. Krane MK, Allaix ME, Zoccali M, Umanskiy K, Rubin MA, Villa A et al. Preoperative infliximab therapy does not increase morbidity and mortality after laparoscopic resection for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 2013; 56(4):449–57.

176. Syed A, Cross RK, Flasar MH. Anti-tumor necrosis factor therapy is associated with infections after abdominal surgery in Crohn's disease patients. *The American journal of gastroenterology* 2013; 108(4):583–93.

177. Zhang T, Yang J, Ding C, Li Y, Gu L, Wei Y et al. Preoperative Intra-abdominal Sepsis, Not Penetrating Behavior Itself, Is Associated With Worse Postoperative Outcome After Bowel Resection for Crohn Disease: A Retrospective Cohort Study. *Medicine* 2015; 94(45):e1987.

178. Kasperek MS, Bruckmeier A, Beigel F, Muller MH, Brand S, Mansmann U et al. Infliximab does not affect postoperative complication rates in Crohn's patients undergoing abdominal surgery. *Inflammatory bowel diseases* 2012; 18(7):1207–13.

179. Waterman M, Xu W, Dinani A, Steinhart AH, Croitoru K, Nguyen GC et al. Preoperative biological therapy and short-term outcomes of abdominal surgery in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2013; 62(3):387–94.

180. Rungoe C, Langholz E, Andersson M, Basit S, Nielsen NM, Wohlfahrt J et al. Changes in medical treatment and surgery rates in inflammatory bowel disease: A nationwide cohort study 1979-2011. *Gut* 2014; 63(10):1607–16.

181. Klag T, Goetz M, Stange EF, Wehkamp J. Medical Therapy of Perianal Crohn's Disease. *Viszeralmedizin* 2015; 31(4):265–72.

182. Marzo M. Management of perianal fistulas in Crohn's disease: An up-to-date review. *World journal of gastroenterology* 2015; 21(5):1394.
183. Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, Hanauer SB, Talley NJ, Moayyedi P. Efficacy of Biological Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *The American journal of gastroenterology* 2011; 106(4):644–59.
184. Yamamoto T, Kotze P, Suzuki Y, Spinelli A, Danese S, Saad-Hossne R et al. DOP098 The risk of postoperative complications following preoperative immunosuppressive therapy in patients undergoing ileocolonic resection for Crohn's disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014; 8(Supplement 1):S62–S62.
185. Kopylov U, Ben-Horin S, Zmora O, Eliakim R, Katz LH. Anti-tumor necrosis factor and postoperative complications in Crohn's disease: systematic review and meta-analysis. *Inflammatory bowel diseases* 2012; 18(12):2404–13.
186. Rosenfeld G, Qian H, Bressler B. The risks of post-operative complications following pre-operative infliximab therapy for Crohn's disease in patients undergoing abdominal surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Crohn's & colitis* 2013; 7(11):868–77.
187. Yang Z, Hong L, Wu Q, Wu K, Fan D. Preoperative infliximab use and postoperative complications in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *International journal of surgery (London, England)* 2014; 12(3):224–30.
188. Shental O, Tulchinsky H, Greenberg R, Klausner JM, Avital S. Positive histological inflammatory margins are associated with increased risk for intra-abdominal septic complications in patients undergoing ileocolic resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2012; 55(11):1125–30.
189. Huang W, Tang Y, Nong L, Sun Y. Risk factors for postoperative intra-abdominal septic complications after surgery in Crohn's disease: A meta-analysis of observational studies. *Journal of Crohn's & colitis* 2015; 9(3):293–301.
190. He X, Chen Z, Huang J, Lian L, Rouniyar S, Wu X et al. Stapled side-to-side anastomosis might be better than handsewn end-to-end anastomosis in ileocolic resection for Crohn's disease: a meta-analysis. *Digestive diseases and sciences* 2014; 59(7):1544–51.
191. Guo Z, Li Y, Zhu W, Gong J, Li N, Li J. Comparing outcomes between side-to-side anastomosis and other anastomotic configurations after intestinal resection for patients with Crohn's disease: a meta-analysis. *World journal of surgery* 2013; 37(4):893–901.
192. Choy, Pui Yee Grace, Bissett IP, Docherty JG, Parry BR, Merrie A, Fitzgerald A. Stapled versus handsewn methods for ileocolic anastomoses. *The Cochrane database of systematic reviews* 2011; (9):CD004320.
193. Dindo D, Demartines N, Clavien P. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004; 240(2):205–13.
194. Melton GB, Stocchi L, Wick EC, Appau KA, Fazio VW. Contemporary surgical management for ileosigmoid fistulas in Crohn's disease. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2009; 13(5):839–45.

195. Riss S, Bittermann C, Schwameis K, Kristo I, Mittlböck M, Herbst F et al. Determinants for postoperative complications after laparoscopic intestinal resection for Crohn's disease. *Surgical endoscopy* 2012; 26(4):933–8.
196. Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2007; (1):CD000542.
197. Li G, Ren J, Wang G, Hu D, Gu G, Liu S et al. Preoperative exclusive enteral nutrition reduces the postoperative septic complications of fistulizing Crohn's disease. *European journal of clinical nutrition* 2014; 68(4):441–6.
198. Smedh K, Andersson M, Johansson H, Hagberg T. Preoperative management is more important than choice of sutured or stapled anastomosis in Crohn's disease. *The European journal of surgery = Acta chirurgica* 2002; 168(3):154–7.
199. Jacobson S. Early postoperative complications in patients with Crohn's disease given and not given preoperative total parenteral nutrition. *Scand J Gastroenterol* 2012; 47(2):170–7.
200. Zhu W, Guo Z, Zuo L, Gong J, Li Y, Gu L et al. CONSORT: Different End-Points of Preoperative Nutrition and Outcome of Bowel Resection of Crohn Disease: A Randomized Clinical Trial. *Medicine* 2015; 94(29):e1175.
201. Wall CL. Use of exclusive enteral nutrition in adults with Crohn's disease: A review. *World journal of gastroenterology* 2013; 19(43):7652.
202. RB H, al e. Enteral nutrition and corticosteroids in the treatment of acute Crohn's disease in children. - PubMed - NCBI [cited 2016 Apr 26]. Available from: URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10896064>.
203. Luo Y, Yu J, Zhao H, Lou J, Chen F, Peng K et al. Short-Term Efficacy of Exclusive Enteral Nutrition in Pediatric Crohn's Disease: Practice in China. *Gastroenterology Research and Practice* 2015; 2015:428354.
204. Soo J, Malik BA, Turner JM, Persad R, Wine E, Siminoski K et al. Use of exclusive enteral nutrition is just as effective as corticosteroids in newly diagnosed pediatric Crohn's disease. *Digestive diseases and sciences* 2013; 58(12):3584–91.
205. Lambert B, Lemberg DA, Leach ST, Day AS. Longer-term outcomes of nutritional management of Crohn's disease in children. *Digestive diseases and sciences* 2012; 57(8):2171–7.
206. Bermejo F, Garrido E, Chaparro M, Gordillo J, Mañosa M, Algaba A et al. Efficacy of different therapeutic options for spontaneous abdominal abscesses in Crohn's disease: are antibiotics enough? *Inflammatory bowel diseases* 2012; 18(8):1509–14.
207. Nguyen DL, Sandborn WJ, Loftus EV, Larson DW, Fletcher JG, Becker B et al. Similar outcomes of surgical and medical treatment of intra-abdominal abscesses in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10(4):400–4.
208. Xie Y, Zhu W, Li N, Li J. The outcome of initial percutaneous drainage versus surgical drainage for intra-abdominal abscesses in Crohn's disease. *International journal of colorectal disease* 2012; 27(2):199–206.
209. Rypens F, Dubois J, Garel L, Deslandres C, Saint-Vil D. Percutaneous drainage of abdominal abscesses in pediatric Crohn's disease. *AJR. American journal of roentgenology* 2007; 188(2):579–85.

210. Dotson JL, Bashaw H, Nwomeh B, Crandall WV. Management of intra-abdominal abscesses in children with Crohn's disease: a 12-year, retrospective single-center review. *Inflammatory bowel diseases* 2015; 21(5):1109–14.
211. Gervais DA, Hahn PF, O'Neill MJ, Mueller PR. Percutaneous abscess drainage in Crohn disease: technical success and short- and long-term outcomes during 14 years. *Radiology* 2002; 222(3):645–51.
212. Sahai A, Belair M, Gianfelice D, Cote S, Gratton J, Lahaie R. Percutaneous drainage of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: short and long-term outcome. *The American journal of gastroenterology* 1997; 92(2):275–8.
213. Lee H, Kim Y, Kim JH, Chang DK, Son HJ, Rhee P et al. Nonsurgical treatment of abdominal or pelvic abscess in consecutive patients with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2006; 38(9):659–64.
214. Poritz LS, Koltun WA. Percutaneous drainage and ileocelectomy for spontaneous intraabdominal abscess in Crohn's disease. *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* 2007; 11(2):204–8.
215. Bafford AC, Coakley B, Powers S, Greenwald D, Ha CY, Weintraub J et al. The clinical impact of preoperative percutaneous drainage of abdominopelvic abscesses in patients with Crohn's disease. *International journal of colorectal disease* 2012; 27(7):953–8.
216. Jawhari A, Kamm MA, Ong C, Forbes A, Bartram CI, Hawley PR. Intra-abdominal and pelvic abscess in Crohn's disease: results of noninvasive and surgical management. *The British journal of surgery* 1998; 85(3):367–71.
217. Brown H, Randle J. Living with a stoma: a review of the literature. *Journal of clinical nursing* 2005; 14(1):74–81.
218. Stoma [cited 2016 Mar 4]. Available from: URL: <http://www.boege-online.de/index.php?id=12>.
219. Post S, Herfarth C, Schumacher H, Golling M, Schürmann G, Timmermanns G. Experience with ileostomy and colostomy in Crohn's disease. *Br. J. Surg.* 1995; 82(12):1629–33.
220. Ananthakrishnan AN, McGinley EL. Treatment of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease: a nationwide analysis of patterns and outcomes of care. *Digestive diseases and sciences* 2013; 58(7):2013–8.
221. Tzivanakis A, Singh JC, Guy RJ, Travis, S P L, Mortensen NJ, George BD. Influence of risk factors on the safety of ileocolic anastomosis in Crohn's disease surgery. *Dis Colon Rectum* 2012; 55(5):558–62.
222. Myrelid P, Söderholm JD, Olaison G, Sjö Dahl R, Andersson P. Split stoma in resectional surgery of high-risk patients with ileocolonic Crohn's disease. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2012; 14(2):188–93.
223. Fonkalsrud EW, Thakur A, Roof L. Comparison of loop versus end ileostomy for fecal diversion after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. *Journal of the American College of Surgeons* 2000; 190(4):418–22.
224. Richbourg L, Thorpe JM, Rapp CG. Difficulties experienced by the ostomate after hospital discharge. *Journal of wound, ostomy, and continence nursing : official*

publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society / WOCN 2007; 34(1):70–9.

225. Dabirian A, Yaghmaei F, Rassouli M, Tafreshi MZ. Quality of life in ostomy patients: a qualitative study. Patient preference and adherence 2011; 5:1–5.

226. de Miguel Velasco, Mario, Jiménez Escovar F, Parajó Calvo A. Current Status of the Prevention and Treatment of Stoma Complications. A Narrative Review. Cirugía Española (English Edition) 2014; 92(3):149–56.

227. Park JJ, Del Pino A, Orsay CP, Nelson RL, Pearl RK, Cintron JR et al. Stoma complications: the Cook County Hospital experience. Dis Colon Rectum 1999; 42(12):1575–80.

228. Cottam J, Richards K, Hasted A, Blackman A. Results of a nationwide prospective audit of stoma complications within 3 weeks of surgery. Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland 2007; 9(9):834–8.

229. Parmar KL, Zammit M, Smith A, Kenyon D, Lees NP. A prospective audit of early stoma complications in colorectal cancer treatment throughout the Greater Manchester and Cheshire colorectal cancer network. Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland 2011; 13(8):935–8.

230. Makela JT, Niskasaari M. Stoma care problems after stoma surgery in Northern Finland. Scandinavian journal of surgery : SJS : official organ for the Finnish Surgical Society and the Scandinavian Surgical Society 2006; 95(1):23–7.

231. A Retrospective Analysis of Factors Affecting Early Stoma Complications | Ostomy Wound Management [cited 2017 Jan 17]. Available from: URL: <http://www.o-wm.com/article/retrospective-analysis-factors-affecting-early-stoma-complications>.

232. Colquhoun P, Kaiser R, Weiss EG, Efron J, Vernava, Anthony M 3rd, Nogueras JJ et al. Correlating the Fecal Incontinence Quality-of-Life Score and the SF-36 to a proposed Ostomy Function Index in patients with a stoma. Ostomy/wound management 2006; 52(12):68–74.

233. Symms MR, Rawl SM, Grant M, Wendel CS, Coons SJ, Hickey S et al. Sexual health and quality of life among male veterans with intestinal ostomies. Clinical nurse specialist CNS 2008; 22(1):30–40.

234. Nichols TR, Riemer M. The impact of stabilizing forces on postsurgical recovery in ostomy patients. Journal of wound, ostomy, and continence nursing : official publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society / WOCN 2008; 35(3):316–20.

235. Pittman J, Rawl SM, Schmidt CM, Grant M, Ko CY, Wendel C et al. Demographic and clinical factors related to ostomy complications and quality of life in veterans with an ostomy. Journal of wound, ostomy, and continence nursing : official publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society / WOCN 2008; 35(5):493–503.

236. Scarpa M, Barollo M, Polese L, Keighley, M R B. Quality of life in patients with an ileostomy. Minerva Chir 2004; 59(1):23–9.

237. Baxter NN, Novotny PJ, Jacobson T, Maidl LJ, Sloan J, Young-Fadok TM. A stoma quality of life scale. Dis Colon Rectum 2006; 49(2):205–12.

238. Marquis P, Marrel A, Jambon B. Quality of life in patients with stomas: the Montreux Study. *Ostomy/wound management* 2003; 49(2):48–55.
239. de la Quintana Jimenez, Paloma, Pastor Juan C, Prados Herrero I, Perez Lopez C, Gonzalez Fuentes M, de Mena Casaseca, Carmen et al. A prospective, longitudinal, multicenter, cohort quality-of-life evaluation of an intensive follow-up program for patients with a stoma. *Ostomy/wound management* 2010; 56(5):44–52.
240. Nugent KP, Daniels P, Stewart B, Patankar R, Johnson CD. Quality of life in stoma patients. *Dis Colon Rectum* 1999; 42(12):1569–74.
241. Kasperek MS, Glatzle J, Temeltcheva T, Mueller MH, Koenigsrainer A, Kreis ME. Long-term quality of life in patients with Crohn's disease and perianal fistulas: influence of fecal diversion. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(12):2067–74.
242. Danielsen AK. Life after stoma creation. *Danish medical journal* 2013; 60(10):B4732.
243. Cohen RD. The quality of life in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(9):1603–9.
244. Steinemann DC, Stierle T, Zerz A, Lamm SH, Limani P, Nocito A. Hartmann's procedure and laparoscopic reversal versus primary anastomosis and ileostomy closure for left colonic perforation. *Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie* 2015; 400(5):609–16.
245. Vermeulen J, Coene, P P L O, Van Hout, N M, van der Harst, E, Gosselink MP, Mannaerts, G H H et al. Restoration of bowel continuity after surgery for acute perforated diverticulitis: should Hartmann's procedure be considered a one-stage procedure? *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2009; 11(6):619–24.
246. Mennigen R, Heptner B, Senninger N, Rijcken E. Temporary Fecal Diversion in the Management of Colorectal and Perianal Crohn's Disease. *Gastroenterology Research and Practice* 2015; 2015.
247. Sier MF, van Gelder L, Ubbink DT, Bemelman WA, Oostenbroek RJ. Factors affecting timing of closure and non-reversal of temporary ileostomies. *International journal of colorectal disease* 2015.
248. Musters GD, Atema JJ, van Westreenen HL, Buskens CJ, Bemelman WA, Tanis PJ. Ileostomy closure by colorectal surgeons results in less major morbidity: results from an institutional change in practice and awareness. *International journal of colorectal disease* 2016; 31(3):661–7.
249. Sajid MS, Bhatti MI, Miles WF. Systematic review and meta-analysis of published randomized controlled trials comparing purse-string vs conventional linear closure of the wound following ileostomy (stoma) closure. *Gastroenterology Report* 2015; 3(2):156–61.
250. Chow A, Tilney HS, Paraskeva P, Jeyarajah S, Zacharakis E, Purkayastha S. The morbidity surrounding reversal of defunctioning ileostomies: a systematic review of 48 studies including 6,107 cases. *International journal of colorectal disease* 2009; 24(6):711–23.

251. Li LT, Brahmabhatt R, Hicks SC, Davila JA, Berger DH, Liang MK. Prevalence of surgical site infection at the stoma site following four skin closure techniques: a retrospective cohort study. *Digestive surgery* 2014; 31(2):73–8.
252. van der Sluis, Fabian F.J., Schouten N, Graaf PW de, Karsten TM, Stassen LP. Temporary End Ileostomy with Subcutaneously Buried Efferent Limb: Results and Potential Advantages. *Digestive surgery* 2010; 27(5):403–8.
253. Sygut A, Skowronski A, Galbfach P, Mik M, Trzcinski R, Organ A et al. Ocena wyników własnych odtworzenia ciągłości przewodu pokarmowego przez zamknięcie czasowej ileostomii petlowej. *Polski merkuriusz lekarski : organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego* 2007; 23(135):179–83.
254. Bakx R, Busch, Olivier R C, van Geldere D, Bemelman WA, Slors, J Frederik M, van Lanschot, J Jan B. Feasibility of early closure of loop ileostomies: a pilot study. *Dis Colon Rectum* 2003; 46(12):1680–4.
255. Omundsen M, Hayes J, Collinson R, Merrie A, Parry B, Bissett I. Early ileostomy closure: is there a downside? *ANZ journal of surgery* 2012; 82(5):352–4.
256. Connelly TM, Messaris E. Predictors of recurrence of Crohn's disease after ileocelectomy: A review. *World journal of gastroenterology : WJG* 2014; 20(39):14393–406.
257. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99(4):956–63.
258. Lock MR, Farmer RG, Fazio VW, Jagelman DG, Lavery IC, Weakley FL. Recurrence and reoperation for Crohn's disease: the role of disease location in prognosis. *The New England journal of medicine* 1981; 304(26):1586–8.
259. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 2009; 136(2):441-50.e1; quiz 716.
260. Bordeianou L, Stein SL, Ho VP, Dursun A, Sands BE, Korzenik JR et al. Immediate versus tailored prophylaxis to prevent symptomatic recurrences after surgery for ileocecal Crohn's disease? *Surgery* 2011; 149(1):72–8.
261. Malireddy K, Larson DW, Sandborn WJ, Loftus EV, Faubion WA, Pardi DS et al. Recurrence and impact of postoperative prophylaxis in laparoscopically treated primary ileocolic Crohn disease. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)* 2010; 145(1):42–7.
262. Hanauer SB, Korelitz BI, Rutgeerts P, Peppercorn MA, Thisted RA, Cohen RD et al. Postoperative maintenance of Crohn's disease remission with 6-mercaptopurine, mesalamine, or placebo: a 2-year trial. *Gastroenterology* 2004; 127(3):723–9.
263. Yamamoto T, Bamba T, Umegae S, Matsumoto K. The impact of early endoscopic lesions on the clinical course of patients following ileocolonic resection for Crohn's disease: A 5-year prospective cohort study. *United European gastroenterology journal* 2013; 1(4):294–8.

264. McLeod RS, Wolff BG, Steinhart AH, Carryer PW, O'Rourke K, Andrews DF et al. Risk and significance of endoscopic/radiological evidence of recurrent Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 113(6):1823–7.
265. Yamamoto T, Shiraki M, Bamba T, Umegae S, Matsumoto K. Faecal calprotectin and lactoferrin as markers for monitoring disease activity and predicting clinical recurrence in patients with Crohn's disease after ileocolonic resection: A prospective pilot study. *United European gastroenterology journal* 2013; 1(5):368–74.
266. Cottone M, Rosselli M, Orlando A, Oliva L, Puleo A, Cappello M et al. Smoking habits and recurrence in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1994; 106(3):643–8.
267. Pascua M, Su C, Lewis JD, Brensinger C, Lichtenstein GR. Meta-analysis: factors predicting post-operative recurrence with placebo therapy in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28(5):545–56.
268. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Kerremans R, Coenegrachts JL, Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolonic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984; 25(6):665–72.
269. Anseline PF, Wlodarczyk J, Murugasu R. Presence of granulomas is associated with recurrence after surgery for Crohn's disease: experience of a surgical unit. *The British journal of surgery* 1997; 84(1):78–82.
270. Aratari A, Papi C, Leandro G, Viscido A, Capurso L, Caprilli R. Early versus late surgery for ileo-caecal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26(10):1303–12.
271. Kane SV, Flicker M, Katz-Nelson F. Tobacco use is associated with accelerated clinical recurrence of Crohn's disease after surgically induced remission. *Journal of clinical gastroenterology* 2005; 39(1):32–5.
272. Swoger JM, Regueiro M. Preventive therapy in postoperative Crohn's disease. *Current opinion in gastroenterology* 2010; 26(4):337–43.
273. Cullen G, O'toole A, Keegan D, Sheahan K, Hyland JM, O'donoghue DP. Long-term clinical results of ileocecal resection for Crohn's disease. *Inflammatory bowel diseases* 2007; 13(11):1369–73.
274. Cottone M, Orlando A, Viscido A, Calabrese E, Camma C, Casa A. Review article: prevention of postsurgical relapse and recurrence in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17 Suppl 2:38–42.
275. Riss S, Schuster I, Papay P, Mittlböck M, Stift A. Repeat intestinal resections increase the risk of recurrence of Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2013; 56(7):881–7.
276. Riss S, Schuster I, Papay P, Herbst F, Mittlböck M, Chitsabesan P et al. Surgical recurrence after primary ileocolic resection for Crohn's disease. *Techniques in coloproctology* 2014; 18(4):365–71.
277. Yamamoto T, Watanabe T. Strategies for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2013; 15(12):1471–80.
278. Louis E. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49(6):777–82.

279. Ryan WR, Allan RN, Yamamoto T, Keighley, Michael R B. Crohn's disease patients who quit smoking have a reduced risk of reoperation for recurrence. *American journal of surgery* 2004; 187(2):219–25.
280. Chardavoyne R, Flint GW, Pollack S, Wise L. Factors affecting recurrence following resection for Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1986; 29(8):495–502.
281. Parkes GC, Whelan K, Lindsay JO. Smoking in inflammatory bowel disease: impact on disease course and insights into the aetiology of its effect. *Journal of Crohn's & colitis* 2014; 8(8):717–25.
282. Patel SV, Patel, Sanjay V B, Ramagopalan SV, Ott MC. Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of perioperative complications and long term outcomes compared with open surgery. *BMC surgery* 2013; 13:14.
283. Simillis C, Purkayastha S, Yamamoto T, Strong SA, Darzi AW, Tekkis PP. A meta-analysis comparing conventional end-to-end anastomosis vs. other anastomotic configurations after resection in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007; 50(10):1674–87.
284. Carla-Moreau A, Paul S, Roblin X, Genin C, Peyrin-Biroulet L. Prevention and treatment of postoperative Crohn's disease recurrence with anti-TNF therapy: a meta-analysis of controlled trials. *Dig Liver Dis* 2015; 47(3):191–6.
285. Qiu Y, Mao R, Chen B, He Y, Zeng Z, Chen M. Systematic Review with Meta-analysis of Prospective Studies: Anti-TNFs for Prevention of Postoperative Crohn's Disease Recurrence. *Journal of Crohn's & colitis* 2015.
286. Nguyen DL, Solaimani P, Nguyen ET, Jamal MM, Bechtold ML. Antitumor necrosis factor alpha is more effective than conventional medical therapy for the prevention of postoperative recurrence of Crohn's disease: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2014; 26(10):1152–9.
287. Broe PJ, Cameron JL. Surgical management of ileosigmoid fistulas in Crohn's disease. *American journal of surgery* 1982; 143(5):611–3.
288. Greenstein AJ, Kark AE, Dreiling DA. Crohn's disease of the colon. I. Fistula in Crohn's disease of the colon, classification presenting features and management in 63 patients. *The American journal of gastroenterology* 1974; 62(5):419–29.
289. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull, R B Jr. Clinical patterns in Crohn's disease: a statistical study of 615 cases. *Gastroenterology* 1975; 68(4 Pt 1):627–35.
290. Michelassi F, Stella M, Balestracci T, Giuliani F, Marogna P, Block GE. Incidence, diagnosis, and treatment of enteric and colorectal fistulae in patients with Crohn's disease. *Ann Surg* 1993; 218(5):660–6.
291. Young-Fadok TM, Wolff BG, Meagher A, Benn PL, Dozois RR. Surgical management of ileosigmoid fistulas in Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1997; 40(5):558–61.

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt nachstehenden Personen, ohne deren Mithilfe die Fertigstellung dieser Promotionsarbeit nicht möglich gewesen wäre.

Mein Dank gilt ganz besonders PD Dr. med. Igors Iesalnieks, meinem Doktorvater und Betreuer, für die Überlassung des Themas, die hilfreichen Ratschläge und konstruktive Kritik sowie die zuverlässige und schnelle Beantwortung meiner Fragen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei PD Dr. med. Christina Hackl, für die gute Betreuung vor Ort, die mir in Regensburg stets eine gute Ansprechpartnerin war und mir vertrauensvoll jederzeit einen Arbeitsplatz in ihrem Büro überlassen hat.

Mein vollster Dank geht an Herrn Dr. med. Timm Hecht, der mich über die letzten Jahre stets moralisch unterstützt hat und der mir Kraft und Durchhaltevermögen zur Vollendung meiner Dissertation gegeben hat.

Zum Schluss möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern- Peter und Daniela Clement- bedanken, welche mir das Studium und meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht haben und mir in allen Belangen stets unterstützend zur Seite stehen.

In liebevollem Andenken widme ich diese Arbeit meiner Großmutter, Constanze Harms, die mich durch ihren Stolz stets ermutigt hat, die Promotion anzustreben.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Leonie Clement
Adresse	Bartenheimerstr. 59 4055 Basel Schweiz
Telefon	+4917696165281
E-Mail	leonie.clement@web.de
Geburtsdatum	18.11.1988 in Isny im Allgäu
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch
Konfession	evangelisch

Berufserfahrung

Seit 05/2016	Assistenzärztin im Fachbereich Gynäkologie und Geburtshilfe im Kantonsspital Baselland, Liestal
---------------------	---

Ausbildung und Studium

09/2008-09/2015	Studium der Humanmedizin, Universität Regensburg Abschluss Staatsexamen
1999-2008	Gymnasium Isny Abschluss Abitur
1995-1999	Grundschule Neutrauburg

Promotion

Seit 2013	Doktorandin am Institut für Viszeralchirurgie an der Universitätsklinik Regensburg unter der Leitung von PD Dr. I. Jesalnies zum Thema „Chirurgische Strategien bei Hochrisikopatienten mit penetrierender Crohn-Ileitis“
------------------	---

Praktisches Jahr

01/2015-04/2015	Gynäkologie und Geburtshilfe am Klinikum Westallgäu, Wangen Deutschland
------------------------	--

09/2014-12/2014	Chirurgie am Tygerberg Hospital, Kapstadt Südafrika
04/2014-08/2014	Innere Medizin am Regionalspital Surselva, Ilanz Schweiz

Famulaturen

02/2013-03/2013	Innere Medizin, Universitätsklinikum Re- gensburg
09/2012-10/2012	Gynäkologie und Geburtshilfe, Asklepios Klinik Hamburg Altona
03/2012	Gynäkologie und Geburtshilfe, Vivantes Humboldt-Klinikum Berlin
08/2011-09/2011	Viszeralchirurgie, Evangelisches Kranken- haus Regensburg
09/2011-10/2011	Allgemeinmedizin, Hausärzte am Wasser- tor, Isny im Allgäu

Aktivitäten

10/2011-06/2012	Chirurgische und gynäkologische OP- Assistenz im Evangelischen Krankenhaus, Regensburg
------------------------	--

Förderungen

04/2014-09/2014	Erasmus Förderung
09/2014-12/2014	Stipendium zur akademischen Aus- und Fortbildung durch den DAAD

Sprachkenntnisse

Englisch	verhandlungssicher
Französisch	fließend
Spanisch	Grundkenntnisse
Latinum	

Hobbies

Bergsport, Klettern, Lesen, Reisen